

LUCIANO
FOCHESATTO
FILHO

ELVINO
BARROS

ORGANIZADORES



MEDICINA INTERNA

NA PRÁTICA CLÍNICA





M489 Medicina interna na prática clínica [recurso eletrônico] /
Organizadores, Luciano Fochesatto Filho, Elvino Barros. –
Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2013.

Editado também como livro impresso em 2013.
ISBN 978-85-65852-67-8

1. Medicina. 2. Clínica médica. 3. Medicina interna. I. Fochesatto Filho, Luciano. II. Barros, Elvino.

CDU 616

Catálogo na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

**LUCIANO
FOCHESATTO
FILHO**

**ELVINO
BARROS**

ORGANIZADORES

MEDICINA INTERNA

NA PRÁTICA CLÍNICA

Versão impressa
desta obra: 2013



2013



© Grupo A Educação S.A., 2013

Gerente editorial
Letícia Bispo de Lima

Colaboraram nesta edição

Editora
Mirian Raquel Fachinetto Cunha

Capa
Márcio Monticelli

Imagem da capa
Dreamstime.com/Vanessa Lima de Medeiros,
3D Abstract Background Lines Color Render Background

Preparação de originais
Cristina Arena Forli

Leitura final
Sandra da Câmara Godoy

Editoração
Ledur Serviços Editoriais Ltda.

Nota: A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores/coautores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Autores

Adamastor H. Pereira – Médico cirurgião vascular. Professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV).

Adriana de Siqueira Carvalho – Médica pneumologista do Hospital Nereu Ramos de Florianópolis e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Adriana Striebel – Médica internista e endocrinologista.

Alessandra L. Morassutti – Bióloga. Mestre em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS. Doutora em Zoologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Pós-doutoranda no Grupo de Parasitologia Biomédica da PUCRS.

Alessandro Bersch Osvaldt – Médico cirurgião do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas do Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Mestre e Doutor em Cirurgia pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Cirúrgicas da UFRGS.

Alex Eiras Cosendey – Acadêmico da Escola de Medicina das Faculdades Souza Marques, Rio de Janeiro. Cirurgião-dentista. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela Universidade da Fundação Oswaldo Aranha (Unifoa/RJ). Professor substituto de Cirurgia Oral da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Alexandre Araujo Pereira – Médico cirurgião vascular e endovascular, angiorradiologista. Especialista pela SBACV. *Research fellow* da Mayo Clinic, Rochester, EUA.

Alexandre Maulaz – Médico neurologista da Equipe Neurovascular do Hospital Moinhos de Vento. Chefe do Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. *Fellow* em Doenças Cerebrovasculares da Université de Lausanne, Suíça.

Alexandre Sauer da Silva – Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS. Bolsista Probic/Fapergs/UFRGS do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Amanda Veiga Cheuiche – Acadêmica da Faculdade de Medicina da UFRGS e aluna de iniciação científica na área de Endocrinologia da mesma instituição.

Ana Luisa Bittencourt Sampaio Jeunon Vargas – Médica dermatologista e internista. Mestre em Clínica Médica: Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

Ana Paula Pfitscher Cavalheiro – Médica internista. Médica residente do Serviço de Infectologia do HCPA.

André Alves Valiati – Médico cirurgião geral e plástico.

André de Sousa Alvarenga – Médico nefrologista. Preceptor do Programa de Residência Médica em Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

Andréia Biolo – Médica cardiologista do Serviço de Cardiologia do HCPA. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS. Doutora em Cardiologia pela UFRGS.

Ane Cláudia Fernandes Nunes – Bióloga geneticista. Pesquisadora do Laboratório de Nefrologia Celular, Genética e Molecular (LIM-29) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Mestre e Doutora em Ciências Médicas: Nefrologia pela UFRGS. Pós-doutora pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Pós-doutora pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP.

Ângela Beatriz John – Médica pneumologista do Serviço de Pneumologia do HCPA. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Antônio Balbinotto – Médico nefrologista do Serviço de Nefrologia do HCPA. Médico intensivista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Antônio de Barros Lopes – Médico gastroenterologista contratado do Serviço de Emergência do HCPA. Mestre em Gastroenterologia pela UFRGS. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências: Gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS.

Ariana Aguiar Soares – Farmacêutica. Mestre em Ciências Médicas: Endocrinologia pela UFRGS.

Artur Boschi – Médico internista. Médico residente do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Bárbara Barros – Médica infectologista.

Bárbara Simionato – Médica.

Beatriz D. Schaan – Médica. Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS.

Briele Keiserman – Médica reumatologista. Mestranda em Ciências da Saúde: Clínica Médica pela PUCRS.

Carlos Graeff Teixeira – Professor titular da Faculdade de Biociências e Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS. Doutor em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Carlos Perez Gomes – Médico nefrologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ. Professor de Nefrologia da Faculdade São Lucas – RO. Doutor em Ciências pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ.

Carolina Rocha Barone – Acadêmica da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Cassiano Teixeira – Médico intensivista. Médico rotineiro do Centro de Tratamento Intensivo de Adultos do Hospital Moinhos de Vento. Professor adjunto de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Título de Especialista pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Doutor em Medicina: Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Cintia Rito – Preceptora do Curso de Residência Médica em Dermatologia do Hospital Geral de Bonsucesso. Mestre em Dermatologia pela UFRJ.

Cláudia Monfroni Rocha – Médica internista. Médica residente do Serviço de Reumatologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Claudio Gusmão – Médico residente do Serviço de Neurologia do Jackson Memorial Hospital da University of Miami.

Cristian Benincasa – Médico internista e intensivista.

Cristina Flores – Médica contratada do HCPA e coordenadora do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais. Especialista em gastroenterologista e endoscopia digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Mestre em Gastroenterologia pela UFRGS.

Daniel Fernandes Melo – Médico dermatologista. Professor do Curso de Pós-graduação em Dermatolo-

gia do Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro. Título de Especialista pela SBD.

Daniela Dias Morales – Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), RS.

Daniela Z. Larentis – Médica residente do Serviço de Medicina Interna/Infectologia do HCPA.

Daniele Fricke – Médica neurologista e neurofisiologista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e do Hospital Moinhos de Vento. Título de Especialista pela Academia Brasileira de Neurologia e pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC). Mestre em Clínica Médica pela UFRGS.

Denise Rossato Silva – Médica pneumologista. Professora adjunta de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutora em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Denise Lehugeur – Médica internista e hematologista contratada da Emergência de Adultos do HCPA.

Diogo C. Haussen – Médico neurologista. Especialista em Doenças Cerebrovasculares pela Harvard University/Beth Israel Deaconess Medical Center.

Eduardo Gehling Bertoldi – Médico cardiologista. Professor assistente de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Mestre em Cardiologia pela UFRGS.

Eduardo Guimarães Camargo – Médico endocrinologista. Doutor em Ciências Médicas: Endocrinologia pela UFRGS.

Eduardo Sprinz – Médico infectologista. Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Medicina pela UFRGS.

Elvino Barros – Médico nefrologista. Professor associado da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Enelise Campos Baldin – Médica gastroenterologista do Hospital da Cidade de Passo Fundo, RS.

Fabiane Cosendey – Médica internista e dermatologista.

Fábio Sirufo – Médico internista.

Fabiola M. Feitosa Ruivo – Médica internista titulada pelo American Board of Internal Medicine, Filadélfia, EUA.

Fernando Fornari – Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF). Professor colaborador do Programa de Pós-graduação em Ciências: Gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS. Mestre e Doutor em Gastroenterologia pela UFRGS. Pós-doutor em Gastroenterologia pela Universidade Católica de Leuven, Bélgica.

Fernando S. Thomé – Médico nefrologista. Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Ciências Médicas: Nefrologia pela UFRGS.

Franciele Debortoli – Médica residente do Serviço de Gastrenterologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo.

Francisco José Veríssimo Veronese – Médico nefrologista do Serviço de Nefrologia do HCPA. Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade Medicina da UFRGS.

Francisco Tellechea Rotta – Médico neurologista. Coordenador do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Especialista em Neurologia e Doenças Neuromusculares pela University of Miami School of Medicine. Título de Especialista pela SBNC.

Franklin C. Barcellos – Médico nefrologista. Professor de Clínica Médica: Nefrologia do Curso de Medicina da UCPel. Mestre em Epidemiologia pela UFPel.

Gabriel Marques dos Anjos – Médico internista e oncologista clínico. Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS.

Guilherme Heiden Teló – Médico contratado do Serviço de Medicina Interna do Grupo Hospitalar Conceição. Título de Especialista em Cardiologia e Ecocardiografia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Mestrando Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS.

Gustavo Costa Fernandes – Médico residente do Serviço de Neurologia do HCPA.

Henrique Luiz Staub – Médico reumatologista. Professor adjunto de Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS. Professor de Imunologia Clínica e Pesquisa do Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS. Mestre em Imunologia Clínica pela Universidade de Londres, Inglaterra. Doutor em Clínica Médica: Reumatologia pela PUCRS.

Henrique Mohr – Médico.

Ibsen Bellini Coimbra – Professor de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Coordenador do Ambulatório de Osteoartrose e do Laboratório de Biologia Molecular de Cartilagem da Unicamp. Coordenador do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Doutor em Clínica Médica: Reumatologia pela Unicamp. Presidente do Grupo de Estudos em Osteoartrose da Panamerican League of Associations of Rheumatology (PANLAR).

Ilóite M. Scheibel – Médica reumatologista pediátrica do Hospital da Criança Conceição e do Hospital da Criança Santo Antônio, Porto Alegre. Doutora em Medicina/Pediatria: Ciências Médicas pela UFRGS.

Inês Guimarães da Silveira – Médica reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Professora adjunta do Departamento de Me-

dicina Interna e de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da PUCRS. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela PUCRS.

Ita Pfeferman Heilberg – Professora associada da disciplina de Nefrologia da UNIFESP. Coordenadora dos Ambulatórios de Litíase Renal e Rins Policísticos da UNIFESP.

Jordana de Fraga Guimarães – Médica internista.

José Carlos Tomiozzo Jr. – Acadêmico do Curso de Medicina da UPF.

José Otávio Dworzecki Soares – Médico neurologista. Doutorando em Imunologia pela USP.

José Vanildo Morales – Professor associado do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutor em Ciências Médicas: Nefrologia pela UFRGS.

Juliana Gil Thomé – Médica cardiologista.

Juliana Keller Brenner – Médica residente do Serviço de Medicina Interna do HCPA.

Juliana Paulos de Rezende – Médica.

Karina Gatz Capobianco – Médica reumatologista do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre. Mestre em Clínica Médica pela PUCRS. Doutora em Clínica Médica pela UFRGS.

Kátia Rutter Jensen – Médica internista e pneumologista. Especialização em andamento em Oncologia Torácica na Santa Casa de São Paulo. Mestranda em Ciências Pneumológicas da UFRGS.

Larissa Hanauer de Moura – Médica dermatologista. Título de Especialista pela SBD.

Leandro Ioschpe Zimmerman – Professor adjunto da Faculdade de Medicina da UFRGS. Responsável pelo Setor de Arritmias Cardíacas do HCPA, do Hospital São Francisco e do Hospital Moinhos de Vento. Doutor em Cardiologia pela Duke University/UFRGS. Ex-presidente e membro do Conselho Deliberativo da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC) e da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Lenise Valler – Médica internista do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Médica residente do Serviço de Neurologia do HCPA.

Leonardo da Silva Marques – Médico internista e intensivista. Médico intensivista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Leonardo Rauber Schmitt – Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS. Bolsista PIBIC/CNPq/UFRGS do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Leonardo Rossi – Acadêmico da Faculdade de Medicina da UPF.

Letícia Schwerz Weinert – Médica internista e endocrinologista. Professora da Faculdade de Medicina da UCPel. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS.

Letícia Fleck Wirth – Médica internista e cardiologista.

Lucas Lovato – Médico psiquiatra. Mestre em Psiquiatria pela UFRGS.

Luciano Fochesatto Filho – Médico internista. Médico hospitalista do Metro Infectious Disease Consultants/MetroSouth Medical Center, Blue Island, EUA.

Luciano Werle Lunardi – Médico infectologista da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da Policlínica São Vicente de Paula e do Hospital Regional do Sudoeste de Francisco Beltrão, PR.

Luis Beck da Silva – Médico contratado do Serviço de Cardiologia do HCPA. Doutor em Cardiologia pela UFRGS. *Fellow* em ICC da Universidade de Ottawa, Canadá.

Luiz Antonio Nasi – Médico internista e intensivista. Professor assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Mestre em Cardiologia pela UFRGS.

Luna Azulay-Abulafia – Médica dermatologista. Professora adjunta de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e da Universidade Gama Filho. Mestre e Doutora em Dermatologia pela UFRJ. Título de Especialista pela SBD.

Marcelo Basso Gazzana – Médico pneumologista, internista e intensivista. Médico do Serviço de Pneumologia do HCPA e do CTI Adulto do Hospital Moinhos de Vento. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Marco Aurélio Grüdtner – Médico do Serviço de Cirurgia Vascular do HCPA. Especialista em Cirurgia Vascular, Angiorradiologia e Cirurgia Endovascular pela SBACV. Mestre e Doutor em Medicina: Ciências Cirúrgicas pela UFRGS. *Fellow* do Arizona Heart Hospital & Institute. Membro da Edward B. Diethrich Vascular Surgical Society.

Marcus Franck – Médico reumatologista. Professor assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Doutor em Medicina e Ciências da Saúde pela PUCRS.

Maria Júlia Rostirolla – Acadêmica da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Maria Mercedes Picarelli – Médica reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Coordenadora do Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Mariana Vargas Furtado – Médica emergencista e cardiologista. Mestre em Cardiologia pela UFRGS.

Maristela Böhlke – Médica nefrologista. Professora adjunta de Clínica Médica: Nefrologia da UCPel. Doutora em Nefrologia pela UNIFESP.

Markus Bredemeier – Médico internista e reumatologista. Supervisor do Programa de Residência Médica em Reumatologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS.

Marli Maria Knorst – Médica do Serviço de Pneumologia do HCPA. Professora associada do Departamento de Medicina Interna e do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS.

Mateus Dornelles Severo – Médico endocrinologista. Mestrando em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS.

Maurício Pimentel – Médico cardiologista. Médico do Serviço de Cardiologia do HCPA e do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Especialista em Eletrofisiologia Cardíaca pela SOBRAC. Mestre em Cardiologia pela UFRGS.

Mauro Keiserman – Médico reumatologista. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Responsável pela disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Melissa Cláudia Bisi – Médica internista e reumatologista. Mestranda em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS. Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Milton Soares Campos Neto – Médico nefrologista. Coordenador do Programa de Residência Médica em Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

Mirian A. Boim – Biomédica. Professora livre-docente e pesquisadora associada da disciplina de Nefrologia da UNIFESP.

Monica Baumgardt Bay – Médica infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar da Liga Norteriograndense contra o Câncer e do Hospital Unimed de Natal, RN.

Olga M. O. Harris – Anátomo-patologista. Mestre em Anatomia Patológica pela UFRJ. Diploma *in Dermatopathology* conferido pelo International Committee for Dermatopathology. Sócia colaboradora da SBD.

Oly Campos Corleta – Professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do HCPA. Doutor em Clínica Cirúrgica

Paola Vizcaichipi Sanchotene – Médica dermatologista. Título de Especialista pela SBD.

Patricia Paludo – Médica dermatologista. Preceptora do Ambulatório de Vitiligo do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

Paula Kalinka Menegatti – Médica residente do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Paula Periquito Cosenza – Médica dermatologista. Professora do Curso de Pós-graduação em Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro. Título de Especialista pela SBD.

Paula Stefenon – Médica residente do Serviço de Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS.

Paulo Corrêa da Silva Neto – Médico residente do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória (SAMPE) do HCPA.

Paulo de Tarso Roth Dalcin – Médico pneumologista do HCPA. Professor associado do Departamento Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Paulo N Rocha – Médico nefrologista. Professor adjunto do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia. Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima – Médico psiquiatra. Mestre em Farmacologia pela UFCSPA. Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS.

Pedro Augusto Macedo de Souza – Médico nefrologista. Título de Especialista pela SBN.

Pedro Piccaro Oliveira – Médico residente do Serviço de Medicina Interna do HCPA.

Priscila Raupp da Rosa – Médica residente do Serviço de Medicina Interna do HCPA.

Rachel Bregman – Coordenadora do Núcleo Interdisciplinar do Tratamento da Doença Renal Crônica (Hospital Universitário Pedro Ernesto). Professora associada da disciplina de Nefrologia da UERJ.

Raquel Scherer de Fraga – Coordenadora do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo. Doutora em Gastroenterologia pela UFRGS.

Renata de Souza Mendes – Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Renata Heck – Médica residente do Serviço de Dermatologia do HCPA.

Roberta Diehl Rodriguez – Médica neurologista.

Roberta Reichert – Acadêmica da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Rodrigo Boscardin – Médico reumatologista.

Rubens Rodriguez – Médico. Patologista do Instituto de Patologia de Passo Fundo. Professor adjunto de Patologia na UPF. Mestre em Anatomia Patológica pela UFF.

Sandra Helena Machado – Médica contratada da Emergência Pediátrica e responsável pelo Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do HCPA. Mestre em Pediatria pela UFRGS.

Sandra Pinho Silveiro – Médica endocrinologista. Professora associada do Departamento de Medicina

Interna da UFRGS. Preceptora do Programa de Residência Médica em Endocrinologia do HCPA. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS. Doutora em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS.

Sergio Henrique Prezzi – Preceptor do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Nossa Senhora da Conceição e do Programa de Residência Médica do HCPA. Especialista em Medicina Interna, Nefrologia, Cardiologia e Terapia Intensiva.

Sérgio Saldanha Menna-Barreto – Médico pneumologista. Professor titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Mestre em Pneumologia pela UFRGS. Doutor em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS. Pós-doutor em Pneumologia pela Universidade de Toronto, Canadá.

Simone Fagundes – Preceptora do Programa de Residência Médica em Pneumologia do HCPA. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Doutora em Pneumologia pela UFRGS.

Stela Scaglioni Marini – Médica gastroenterologista e endoscopista. Professora da Universidade de Caxias do Sul (UCS). Mestranda do Programa de Pós-graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da UFRGS.

Taiane Sawada – Médica residente do Serviço de Dermatologia do HCPA.

Tainá Fagundes Behle – Médica residente do Serviço de Infectologia do HCPA.

Tatiana Karenini Müller – Médica reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Thaís Crivellaro Dutra Buttelli – Médica internista e intensivista do Serviço de Emergência do HCPA.

Tiago Leal Ghezzi – Médico coloproctologista do Hospital Moinhos de Vento e do Hospital São Lucas da PUCRS. Mestre e Doutorando em Ciências Cirúrgicas da UFRGS.

Vanessa Kerbes Yépez – Médica internista. Médica residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Willian Segalin – Acadêmico da Faculdade de Medicina da UPF.



Prefácio

Um dos maiores desafios encontrados durante os estudos das ciências médicas é a aplicação e integração dos conhecimentos básicos à prática clínica do dia a dia. A fisiologia, a bioquímica e a farmacologia, por exemplo, são de vital importância para o adequado atendimento de casos clínicos de pacientes que buscam nos serviços de saúde a cura de sua enfermidade ou cuidados que amenizem seus desconfortos quando ela não é mais possível. Esse desafio é encarado não apenas por alunos das faculdades de Medicina, mas também por profissionais com vários anos de prática médica que necessitam do contínuo estudo e atualização acerca dos avanços mais recentes da medicina moderna.

O objetivo principal deste livro é oferecer, em uma única fonte, a estudantes, residentes ou médicos experientes os conhecimentos básicos e clínicos atuais

necessários para o bom atendimento de seus pacientes. Não pretendemos esgotar os assuntos das diversas áreas da medicina interna, mas reunir o conhecimento de médicos brasileiros nesse campo de atuação. Para tanto, procuramos escrever um livro didático, ilustrado com figuras, algoritmos e tabelas que facilitam a leitura e a compreensão dos principais assuntos da clínica médica, sempre considerando a atualidade, a objetividade e a eficácia das informações aqui apresentadas.

Com esta obra, esperamos impulsionar em nosso meio uma tendência que é mundial: a do estudo das ciências básicas e práticas clínicas a partir de casos clínicos, facilitando, dessa forma, a integração dos conhecimentos e tornando o seu estudo mais eficaz.

Os organizadores

Sumário

CARDIOVASCULAR

1.	Arritmias	19
	Maurício Pimentel, Leandro Ioschpe Zimerman	
2.	Síndrome coronariana aguda	24
	Guilherme Heiden Teló, Mariana Vargas Furtado	
3.	Doença arterial coronariana crônica	30
	Jordana de Fraga Guimarães, Mariana Vargas Furtado	
4.	Hipertensão arterial sistêmica	38
	Pedro Piccaro Oliveira, Eduardo Gehling Bertoldi	
5.	Insuficiência cardíaca	44
	Letícia Fleck Wirth, Priscila Raupp da Rosa, Andréia Biolo, Luis Beck da Silva	
6.	Miocardopatias	54
	Andréia Biolo, Jordana de Fraga Guimarães	
7.	Valvopatias	63
	Juliana Gil Thomé, Andréia Biolo	
8.	Endocardite infecciosa	71
	Sergio Henrique Prezzi, Guilherme Heiden Teló	
9.	Doença vascular periférica	75
	Marco Aurélio Grüdtner, Adamastor H. Pereira	
10.	Aneurismas de aorta	81
	Adamastor H. Pereira, Alexandre Araujo Pereira	
11.	Dissecção da aorta	87
	Adamastor H. Pereira, Alexandre Araujo Pereira	

DERMATOLOGIA

12.	Anatomia e fisiologia da pele	95
	Patricia Paludo	
13.	Câncer de pele	101
	Patricia Paludo, Cintia Rito, Olga M. O. Harris	
14.	Manifestações cutâneas de doenças renais	116
	Daniel Fernandes Melo	
15.	Manifestações dermatológicas em endocrinopatias	119
	Paola Vizcaichipi Sanchothene, Paula Periquito Cosenza	
16.	Alterações dermatológicas e doenças hepáticas	125
	Fabiane Cosendey, Fábio Sirufo, Alex Eiras Cosendey, Juliana Paulos de Rezende	

17.	Alterações dermatológicas e Aids	130
	Taiane Sawada, Eduardo Sprinz	
18.	Manifestações dermatológicas do lúpus eritematoso sistêmico	138
	Ana Luisa Bittencourt Sampaio Jeunon Vargas	
19.	Alterações dermatológicas e síndromes paraneoplásicas	145
	Luna Azulay-Abulafia, Larissa Hanauer de Moura	

ENDOCRINOLOGIA

20.	Diabetes melito	155
	Vanessa Kerbes Yépez	
21.	Bócio	164
	Adriana Striebel	
22.	Hipertireoidismo	169
	Adriana Striebel	
23.	Hipotireoidismo	175
	Adriana Striebel	
24.	Tireoidites	179
	Adriana Striebel	
25.	Nódulo de tireoide/Câncer de tireoide	188
	Adriana Striebel	
26.	Hiperparatireoidismo	198
	Adriana Striebel	
27.	Hipoparatireoidismo	206
	Adriana Striebel	
28.	Hiperprolactinemia	211
	Lenise Valler	
29.	Hiperaldosteronismo primário	220
	Mateus Dornelles Severo, Jordana de Fraga Guimarães, Beatriz D. Schaan, Elvino Barros	
30.	Síndrome de Cushing	228
	Amanda Veiga Cheuiche, Eduardo Guimarães Camargo, Maria Júlia Rostirolla, Ariana Aguiar Soares, Sandra Pinho Silveiro	
31.	Insuficiência suprarrenal	235
	Juliana Keller Brenner, Alexandre Sauer da Silva, Artur Boschi, Sandra Pinho Silveiro	

32.	Feocromocitoma	242
	Letícia Schwerz Weinert, Leonardo Rauber Schmitt, Bárbara Simionato, Paula Kalinka Menegatti, Sandra Pinho Silveiro	
33.	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético	248
	Lenise Valler	
34.	Acromegalia	256
	Lenise Valler	
35.	Síndrome carcinoide	265
	Adriana Striebel	

GASTRENTEROLOGIA

36.	Esôfago: abordagem da disfagia	273
	José Carlos Tomiozzo Jr., Fernando Fornari, Raquel Scherer de Fraga	
37.	Esôfago: doença do refluxo gastresofágico	280
	Antônio de Barros Lopes, Roberta Reichert	
38.	Estômago: doença ulcerosa péptica – duodenal e gástrica	286
	Paula Stefenon, Raquel Scherer de Fraga	
39.	Pâncreas: pancreatite aguda e crônica	291
	Renata Heck, Raquel Scherer de Fraga	
40.	Vesícula e árvore biliar	299
	Leonardo Rossi, Raquel Scherer de Fraga	
41.	Cirrose e suas complicações	306
	Stela Scaglioni Marini, Raquel Scherer de Fraga	
42.	Hepatite alcoólica não cirrótica	312
	Enelise Campos Baldin, Raquel Scherer de Fraga	
43.	Doenças inflamatórias intestinais	318
	Cristina Flores, Thaís Crivellaro Dutra Buttelli	
44.	Síndrome do intestino irritável	325
	Raquel Scherer de Fraga	
45.	Diarreias infecciosas	330
	Raquel Scherer de Fraga, Willian Segalin	
46.	Obstrução intestinal aguda	334
	Oly Campos Corleta, Tiago Leal Ghezzi	
47.	Isquemia mesentérica	340
	Franciele Debortoli, Raquel Scherer de Fraga	
48.	Apendicite aguda	346
	Oly Campos Corleta, Tiago Leal Ghezzi	
49.	Diverticulose e diverticulite	350
	Franciele Debortoli, Raquel Scherer de Fraga	

HEMATOLOGIA e ONCOLOGIA

50.	Anemias	357
	Jordana de Fraga Guimarães	
51.	Neutropenia	371
	Bárbara Barros	
52.	Hemocromatose	374
	Denise Lehugeur	
53.	Trombocitopenia	380
	Denise Lehugeur	
54.	Coagulação: distúrbios hemorrágicos	388
	Jordana de Fraga Guimarães	

55.	Coagulação: trombose arterial e venosa	399
	Denise Lehugeur	
56.	Porfirias	407
	Denise Lehugeur	
57.	Síndromes mielodisplásicas	415
	Jordana de Fraga Guimarães	
58.	Neoplasias mieloides	419
	Denise Lehugeur	
59.	Distúrbios dos plasmócitos	428
	Jordana de Fraga Guimarães, Fabíola M. Feitosa Ruivo	
60.	Neoplasias linfoides	434
	Denise Lehugeur	
61.	Linfoma de Hogdkin e não Hogdkin	441
	Fabíola M. Feitosa Ruivo	
62.	Câncer de colo e reto	446
	Gabriel Marques dos Anjos	
63.	Câncer de pâncreas	449
	Alessandro Bersch Osvaldt, André Alves Valiati	
64.	Câncer de pulmão	455
	Gabriel Marques dos Anjos	

INFECTOLOGIA

65.	Doenças sexualmente transmissíveis	465
	Henrique Mohr, Luciano Werle Lunardi	
66.	H1N1 e influenza	474
	Tainá Fagundes Behle	
67.	Hepatites virais	481
	Eduardo Sprinz, Leonardo da Silva Marques	
68.	HIV	491
	Ana Paula Pfitscher Cavalheiro, Daniela Z. Larentis, Eduardo Sprinz	
69.	Parasitoses	498
	Alessandra L. Morassutti, Carlos Graeff Teixeira, Cristian Benincasa	
70.	Sepse	504
	Carolina Rocha Barone, Luiz Antonio Nasi, Paulo Corrêa da Silva Neto	
71.	Tuberculose	519
	Paulo de Tarso Roth Dalcin, Denise Rossato Silva	
72.	Fungos: micoses oportunistas e sistêmicas	526
	Monica Baumgardt Bay	
73.	Zoonoses	530
	Alessandra L. Morassutti, Carlos Graeff Teixeira, Rubens Rodriguez	

NEFROLOGIA

74.	Acidose metabólica	539
	Paulo N. Rocha	
75.	Alcaloses metabólicas	550
	Carlos Perez Gomes	
76.	Hiponatremia	555
	Paulo N. Rocha	
77.	Hipernatremia	565
	Carlos Perez Gomes	

78. Hipocaliemia	571
André de Sousa Alvarenga, Milton Soares Campos Neto, Pedro Augusto Macedo de Souza	
79. Hipercaliemia	580
André de Sousa Alvarenga, Milton Soares Campos Neto, Pedro Augusto Macedo de Souza	
80. Doença renal crônica.....	587
Rachel Bregman, Renata de Souza Mendes	
81. Nefropatia isquêmica	596
Franklin C. Barcellos, Maristela Böhlke	
82. Síndrome nefrótica primária em adultos	603
Daniela Dias Morales, Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese, José Vanildo Morales	
83. Infecção urinária	613
Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese	
84. Insuficiência renal aguda	622
Elvino Barros, Fernando S. Thomé, Jordana de Fraga Guimarães, Antônio Balbinotto	
85. Litíase renal	634
Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese	
86. Tubulopatias	645
Ita Pfeferman Heilberg, Mirian A. Boim	
87. Vasculites sistêmicas de pequenos vasos.....	658
Daniela Dias Morales, Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese, José Vanildo Morales	
88. Doença renal policística autossômica dominante	670
Ane Cláudia Fernandes Nunes, Elvino Barros	

NEUROLOGIA

89. Cefaleias.....	683
Diogo C. Haussen	
90. Estados confusionais.....	694
Francisco Tellechea Rotta, José Otávio Dworzecki Soares	
91. Demências.....	697
Claudio Gusmão, Francisco Tellechea Rotta	
92. Epilepsia.....	708
Francisco Tellechea Rotta, Daniele Fricke, Roberta Diehl Rodriguez	
93. Distúrbios do movimento	714
Daniele Fricke, Roberta Diehl Rodriguez	
94. AVC isquêmico e hemorrágico	727
Alexandre Maulaz, Francisco Tellechea Rotta	
95. Doenças neuromusculares	735
Daniele Fricke, Francisco Tellechea Rotta	
96. Infecções do sistema nervoso central.....	748
Gustavo Costa Fernandes, Lenise Valler	
97. Doenças inflamatórias e desmielinizantes	771
Francisco Tellechea Rotta, José Otávio Dworzecki Soares	
98. Emergências neurológicas.....	782
José Otávio Dworzecki Soares, Francisco Tellechea Rotta, Roberta Diehl Rodriguez	
99. Vertigem.....	793
Diogo C. Haussen, Francisco Tellechea Rotta	

PNEUMOLOGIA

100. Derrame pleural.....	803
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
101. Asma	808
Paulo de Tarso Roth Dalcin	
102. Doença pulmonar obstrutiva crônica	815
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
103. Pneumonia e abscesso pulmonar	823
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
104. Apneia do sono	831
Ângela Beatriz John, Simone Fagondes	
105. Doenças pulmonares parenquimatosas difusas.....	840
Marcelo Basso Gazzana, Denise Rossato Silva	
106. Doenças pulmonares ocupacionais.....	869
Adriana de Siqueira Carvalho, Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
107. Fibrose cística no adulto	876
Denise Rossato Silva, Paulo de Tarso Roth Dalcin	
108. Hipertensão pulmonar	883
Marcelo Basso Gazzana, Sérgio Saldanha Menna-Barreto	
109. Pneumonites por hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica	892
Denise Rossato Silva, Marcelo Basso Gazzana	
110. Pneumotórax e hemotórax.....	903
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
111. Síndrome do desconforto respiratório agudo	907
Cassiano Teixeira, Marcelo Basso Gazzana	
112. Tabagismo	920
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst, Kátia Rutter Jensen	
113. Embolia pulmonar.....	926
Marcelo Basso Gazzana, Sérgio Saldanha Menna-Barreto	

PSIQUIATRIA

114. Ansiedade generalizada	953
Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	
115. Depressão	956
Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	
116. Transtorno bipolar	961
Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	
117. Transtorno do pânico.....	966
Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	

REUMATOLOGIA

118. Artrite séptica	973
Sergio Henrique Prezzi, Ilóite M. Scheibel, Cláudia Monfroni Rocha	
119. Artrite reumatoide	980
Tatiana Karenini Müller	
120. Esclerose sistêmica	988
Karina Gatz Capobianco	

121. Espondilite anquilosante.....	998	126. Osteoporose	1028
Inês Guimarães da Silveira, Melissa Cláudia Bisi		Mauro Keiserman	
122. Fibromialgia	1004	127. Polimialgia reumática	1037
Ilóite M. Scheibel, Sandra Helena Machado		Cláudia Monfroni Rocha, Markus Bredemeier	
123. Artrites microcristalinas	1009	128. Dermatopolimiosite	1043
Mauro Keiserman, Rodrigo Boscardin		Marcus Franck	
124. Lúpus eritematoso sistêmico	1015	129. Síndrome de Sjögren.....	1049
Briele Keiserman, Henrique Luiz Staub		Maria Mercedes Picarelli	
125. Osteoartrite.....	1020	Índice	1055
Ibsen Bellini Coimbra			



CARDIOVASCULAR

1.	Arritmias	19
	Maurício Pimentel, Leandro Ioschpe Zimerman	
2.	Síndrome coronariana aguda	24
	Guilherme Heiden Teló, Mariana Vargas Furtado	
3.	Doença arterial coronariana crônica	30
	Jordana de Fraga Guimarães, Mariana Vargas Furtado	
4.	Hipertensão arterial sistêmica	38
	Pedro Piccaro Oliveira, Eduardo Gehling Bertoldi	
5.	Insuficiência cardíaca	44
	Letícia Fleck Wirth, Priscila Raupp da Rosa, Andréia Biolo, Luis Beck da Silva	
6.	Miocardopatias	54
	Andréia Biolo, Jordana de Fraga Guimarães	
7.	Valvopatias	63
	Juliana Gil Thomé, Andréia Biolo	
8.	Endocardite infecciosa	71
	Sergio Henrique Prezzi, Guilherme Heiden Teló	
9.	Doença vascular periférica	75
	Marco Aurélio Grüdtner, Adamastor H. Pereira	
10.	Aneurismas de aorta	81
	Adamastor H. Pereira, Alexandre Araujo Pereira	
11.	Dissecção da aorta	87
	Adamastor H. Pereira, Alexandre Araujo Pereira	

Arritmias

Maurício Pimentel

Leandro Ioschpe Zimmerman

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 76 anos, vem à consulta por sentir palpitações e também relata que já faz uma semana que as sente rápidas e irregulares, sem outros sintomas associados. Afirmar que há dois anos vem apresentando episódios semelhantes. O paciente apresenta diagnósticos de hipertensão arterial e diabetes melito, em uso de hidroclorotiazida, 25 mg, e metformina, 850 mg. Ao realizar exame, verificam-se: bom estado geral, frequência cardíaca de 145 bpm, pressão arterial de 156/90 mmHg; aparelho cardio vascular: ritmo irregular, 2 tempos, sem sopros; aparelho respiratório: murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios; extremidades: aquecidas e bem perfundidas.

DEFINIÇÃO

As arritmias cardíacas são alterações na atividade elétrica normal do coração e podem ser classificadas em bradiarritmias, definidas por frequência cardíaca (FC) menor do que 50 bpm, ou taquiarritmias, FC maior do que 100 bpm (Quadro 1.1).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência das arritmias cardíacas na população varia de acordo com cada tipo específico. A fibrilação atrial é a arritmia mais comum, com prevalência de 0,2% em indivíduos < 55 anos e de 8 a 10% em > 80 anos.

PATOGÊNESE

Os mecanismos causadores das arritmias cardíacas podem ser divididos em anormalidades da formação e/ou da condução dos estímulos elétricos. Os mais comuns são reentrada, atividade deflagrada pós-potencial e au-

tomatismo anormal. A reentrada depende da existência de zonas com diferentes velocidades de condução. Para que se forme uma reentrada, é necessário haver bloqueio unidirecional em zona de condução lenta e retorno do impulso por outra via (p. ex., taquicardia supraventricular por reentrada nodal atrioventricular e taquicardia ventricular em zona de cicatriz de infarto). A atividade deflagrada ocorre por oscilações no potencial de ação da membrana, dependentes de um potencial prévio (p. ex., torsade de pointes). O automatismo ocorre por despolarizações espontâneas da célula miocárdica (p. ex., taquicardia atrial automática).

BRADIARRITMIAS

■ Doença do nó sinusal

A doença do nó sinusal pode manifestar-se como bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueio sinoatrial e síndrome bradicardia-taquicardia. O diagnóstico de doença do nó sinusal, no entanto, deve ser feito com cautela, uma vez que indivíduos normais podem apresentar bradicardia sinusal de 35 a 40 bpm e pausas sinusais de 2 a 3 segundos.

QUADRO 1.1 Classificação das arritmias

Bradiarritmias (FC < 50 bpm)
Disfunção do nó sinusal
Bloqueios atrioventriculares
Taquiarritmias (FC > 100 bpm)
Taquiarritmias com QRS estreito (< 120 ms)
Dependentes do nó AV
Taquicardia supraventricular por reentrada nodal atrioventricular
Taquicardia supraventricular por reentrada atrioventricular
Taquicardia juncional
Independentes do nó AV
Taquicardia atrial
Fibrilação atrial
Flutter atrial
Taquiarritmias com QRS largo (> 120 ms)
Taquicardia ventricular
Taquicardia supraventricular com aberrância
Taquicardia supraventricular com condução anterógrada por via acessória

■ Bloqueios atrioventriculares

Os bloqueios atrioventriculares (BAV) são classificados de acordo com o nível de bloqueio no sistema de condução. O BAV de primeiro grau caracteriza-se por um intervalo P-R maior do que 0,20 s, sendo que todos os impulsos são conduzidos. No BAV de segundo grau, nem todos os impulsos são conduzidos, podendo ser classificado em Mobitz tipo I (ou Wenckebach) e Mobitz tipo II. No tipo I, ocorre um prolongamento progressivo do intervalo P-R, precedendo onda P não conduzida. No bloqueio tipo II, os intervalos PR que precedem a onda P não conduzida são constantes. Já no BAV de terceiro grau ou bloqueio completo, nenhum estímulo atrial é conduzido aos ventrículos e não há correlação entre as ondas P e os complexos QRS (dissociação atrioventricular).

TAQUIARRITMIAS

■ Taquiarritmias com QRS estreito (< 120 ms)

As taquicardias com QRS estreito são de origem supraventricular e podem ser divididas entre dependentes e independentes do nó atrioventricular (AV), conforme a participação do nó AV como parte fundamental do circuito da taquicardia.

Dependentes do nó AV

Taquicardia supraventricular por reentrada nodal atrioventricular ■ A taquicardia por reentrada nodal AV é a taquicardia supraventricular mais frequente. A FC é geralmente entre 150 e 250 bpm, apresentando início e término súbitos. Do ponto de vista eletrocardiográfico,

caracteriza-se pela ausência de ondas P visíveis ou na porção final do QRS (Fig. 1.1).

Taquicardia supraventricular por reentrada atrioventricular ■ Esse tipo de taquicardia ocorre nos pacientes que apresentam via acessória de condução atrioventricular. Se há condução anterógrada (Wolff-Parkinson-White [WPW]), o ECG apresenta intervalo PR menor do que 120 ms, QRS com mais de 120 ms e com empastamento inicial (onda delta), e alterações secundárias no segmento ST-T no sentido oposto ao do complexo QRS. A taquicardia supraventricular por reentrada AV apresenta-se com FC entre 150 a 250 bpm. Na forma ortodrômica (um estímulo elétrico é conduzido aos ventrículos pelo nó AV, retornando ao átrio pela via acessória), o QRS é estreito. Na forma antidrômica, o ECG é de uma taquicardia com QRS largo.

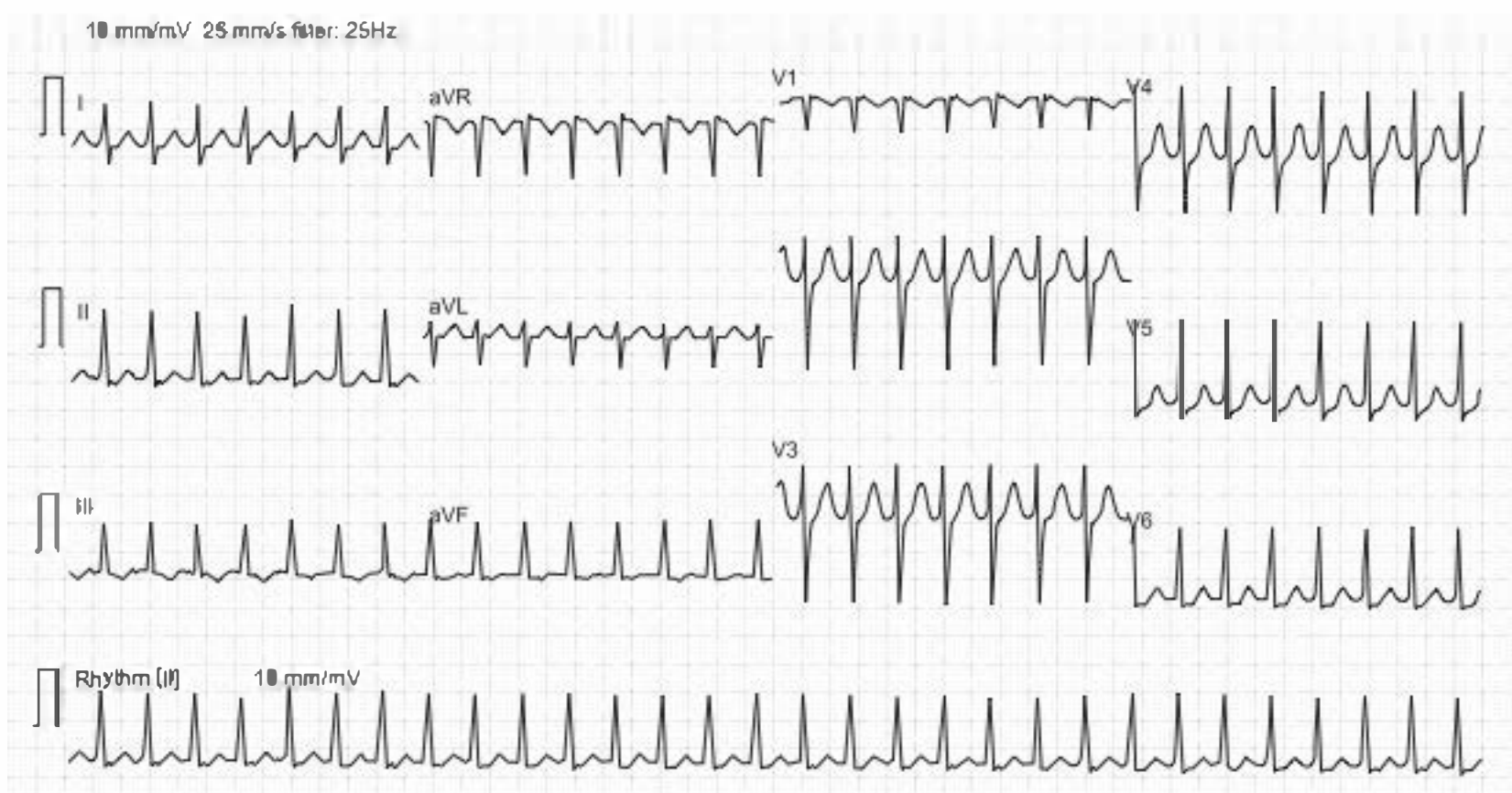


FIGURA 1.1
Taquicardia por reentrada nodal atrioventricular; frequência cardíaca de 180 bpm.

Independentes do nó AV

Taquicardia atrial ■ Caracteriza-se eletrocardiograficamente por FC entre 120 a 220 bpm e por apresentar ondas P de morfologia diferente da onda P sinusal. Uma forma particular de taquicardia atrial é a taquicardia atrial multifocal, caracterizada pela presença de ondas P de, pelo menos, três diferentes morfologias, e associada com descompensação de doença pulmonar obstrutiva crônica ou de cardiopatia.

Fibrilação atrial ■ Trata-se da arritmia crônica mais comum, tendo a idade como principal fator predisponente. No ECG, caracteriza-se por ausência de ondas P, presença de pequenas oscilações na linha de base, de amplitude e morfologia variáveis (chamadas ondas F) e intervalos RR variáveis aleatoriamente. A FC geralmente varia entre 140 a 180 bpm, podendo ser maior ou menor dependendo do período refratário do nó AV (Fig. 1.2).

Flutter atrial ■ O flutter atrial ocorre com mais frequência em pacientes com cardiopatia estrutural. No ECG, observa-se uma linha de base com ondas regulares em formato de “dentes de serra”, em geral com frequência de aproximadamente 300 ciclos por minuto (ondas F). A frequência ventricular depende do grau de bloqueio AV (Fig. 1.3).

Taquicardias com QRS largo (> 120 ms) ■ As taquiarritmias com QRS longo são, em grande maioria, de origem ventricular. Entretanto, taquiarritmias supraventriculares também podem apresentar-se com complexo QRS alargado na presença de bloqueio de ramo ou de via acessória com condução anterógrada.

Taquicardia ventricular ■ O diagnóstico de taquicardia ventricular (TV) é dado pela ocorrência de uma série de

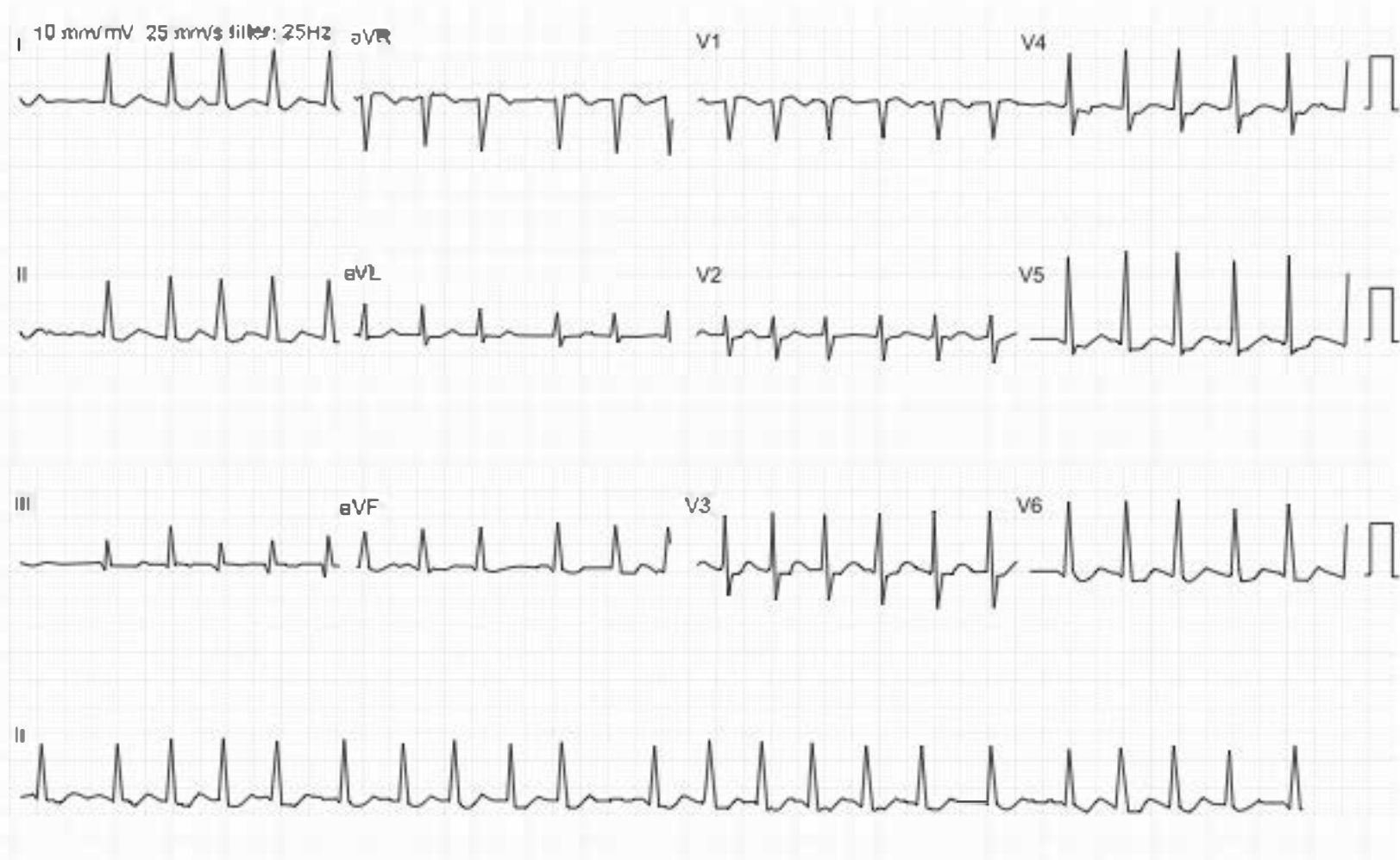


FIGURA 1.2
Fibrilação atrial; frequência cardíaca de 140 bpm.

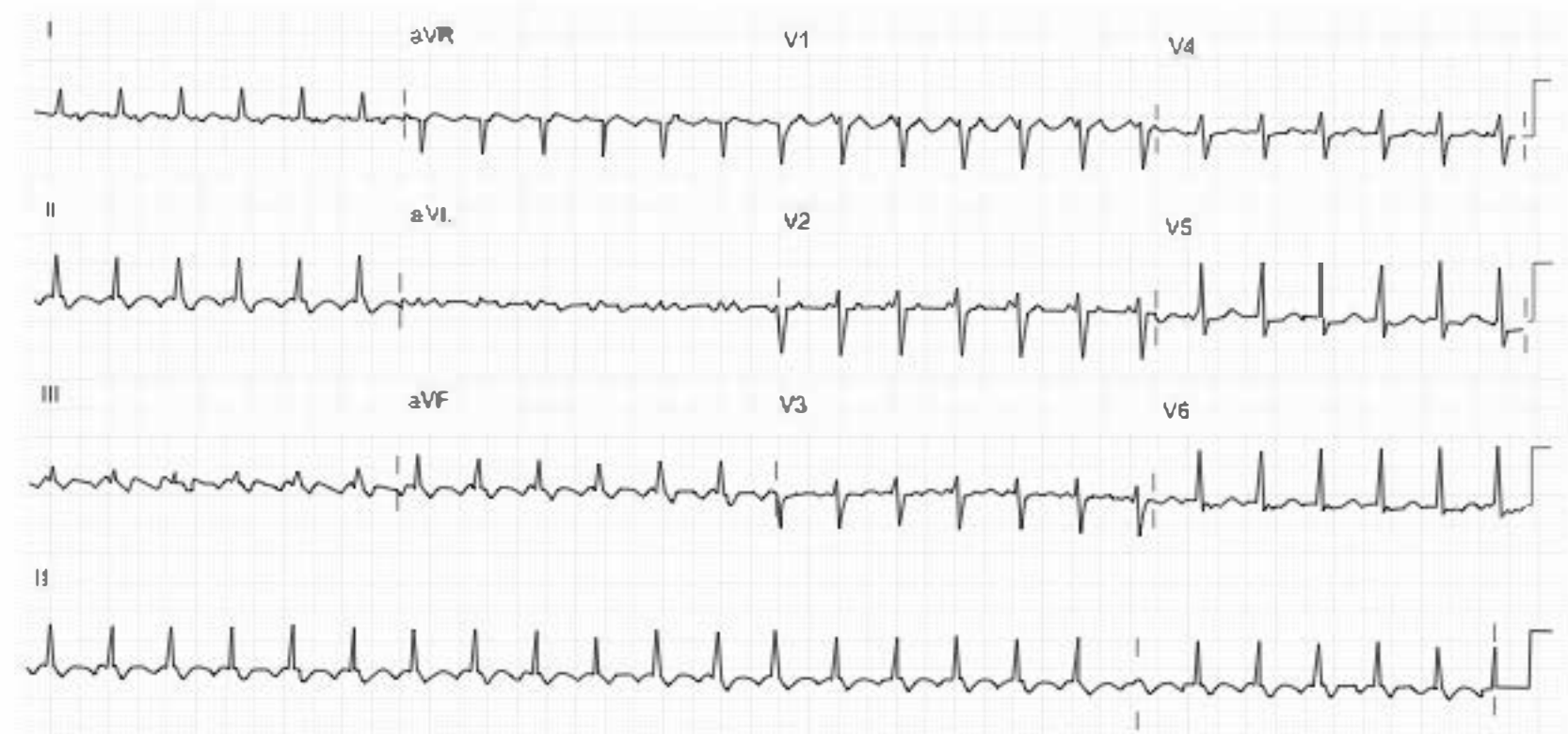


FIGURA 1.3
Flutter atrial; frequência cardíaca de 150 bpm.

três ou mais batimentos ventriculares consecutivos com FC maior do que 100 bpm. Arbitrariamente, define-se TV sustentada quando essa tem uma duração maior do que 30 segundos ou requer interrupção por instabilidade hemodinâmica. Quanto à morfologia, pode ser monomórfica ou polimórfica.

SINAIS E SINTOMAS

As arritmias cardíacas podem ser sintomáticas ou assintomáticas. Sinais e sintomas associados a arritmias cardíacas incluem palpitações, pré-síncope ou síncope, dispneia, angina, hipotensão e choque.

DIAGNÓSTICO

A definição do tipo de arritmia depende de uma avaliação adequada do ritmo. É essencial buscar a identificação da presença de onda P e de sua relação com o complexo QRS. A realização de ECG, no momento dos sintomas, nem sempre é possível. Usa, então, métodos de monitoração, como o Holter e o monitor de eventos.

O estudo eletrofisiológico invasivo (EEF) possibilita o registro da atividade elétrica intracardíaca por meio de eletrocateres multipolares. O EEF pode ser indicado para o diagnóstico diferencial de taquiarritmias, estratificação de risco de morte, avaliação de síncope e bradiarritmias.

TRATAMENTO

Bradiarritmias

No caso de instabilidade hemodinâmica, o tratamento deve ser imediato. Para isso, administra-se atropina, intravenosamente, na dose de 0,5 mg, a cada 3 a 5 minutos, até dose máxima de 3 mg.

Não havendo resposta à atropina, usa-se marca-passo temporário, transvenoso ou transcutâneo, ou infusão de catecolaminas: dopamina ou adrenalina. A indicação posterior de implante de marca-passo definitivo deve ser criteriosamente avaliada.

■ Taquicardias com QRS estreito (< 120 ms) dependentes do nó AV

Taquicardia supraventricular por reentrada nodal atrioventricular

Nos pacientes estáveis, massagem do seio carotídeo e administração de adenosina na dose de 6 a 12 mg, IV, em bólus. Não havendo resposta, as opções são betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e digital. A amiodarona é uma alternativa na disfunção ventricular esquerda. Havendo instabilidade hemodinâmica, faz-se a cardioversão elétrica sincronizada, 50 a 100 J. Quanto ao manejo crônico, há indicação crescente de ablação por radiofrequência, com cura em 94 a 99% dos casos.

Taquicardia supraventricular por reentrada atrioventricular

A forma mais comum de taquicardia associada à síndrome de WPW é a taquicardia supraventricular por reentrada AV, forma ortodrômica. O tratamento é semelhante ao da taquicardia supraventricular por reentrada nodal atrioventricular.

■ Taquicardias com QRS estreito (< 120ms) independentes do nó AV

Taquicardia atrial

Havendo a possibilidade de intoxicação digitálica, deve-se suspender a administração do fármaco e corrigir eventuais distúrbios hidreletrolíticos. Se não houver, as opções de tratamento são betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, sotalol, amiodarona e, eventualmente, ablação.

Fibrilação atrial

Em pacientes hemodinamicamente instáveis, o tratamento de escolha é a cardioversão elétrica sincronizada, com carga inicial de 100 a 200 J.

Nos pacientes hemodinamicamente estáveis, busca-se o controle da reposta ventricular ou o controle do ritmo. As drogas para o controle da resposta ventricular são betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio ou, em pacientes com disfunção ventricular esquerda ou níveis pressóricos limítrofes, digoxina ou amiodarona. O controle do ritmo pode ser realizado por meio da cardio-

versão química ou elétrica. As opções para a cardioversão química são amiodarona e propafenona. Caso seja uma fibrilação atrial com menos de 48 horas de duração, pode-se realizar cardioversão com baixo risco de embolização sistêmica. Caso tenha mais de 48 horas de duração, a cardioversão deverá ser precedida pela realização de ecocardiograma transesofágico a fim de excluir a presença de trombo em átrio esquerdo ou anticoagulação prévia do paciente por três a quatro semanas. Após a cardioversão, deve-se realizar anticoagulação no paciente por três a quatro semanas. A dronedarona é uma nova opção de droga antiarrítmica que reduziu o número de hospitalizações por causa cardiovascular e morte. A ablação por radiofrequência pode ser considerada em casos refratários.

Flutter atrial

O tratamento de *flutter* atrial segue a mesma estratégia utilizada para a fibrilação atrial, inclusive com relação à necessidade de anticoagulação. Ressalta-se que tanto o controle da resposta ventricular quanto a cardioversão química são mais difíceis no *flutter* do que na fibrilação atrial. A cardioversão elétrica apresenta elevada taxa de sucesso e pode ser realizada com níveis mais baixos de energia, iniciando-se com 50 a 100 J. Diferentemente da fibrilação atrial, a ablação por radiofrequência do *flutter* atrial já é um procedimento com técnica bem estabelecida, com sucesso em 95 a 100% dos casos, podendo ser considerado como opção inicial de tratamento.

■ Taquicardias com QRS largo (> 120 ms)

Taquicardia ventricular

A taquicardia ventricular sem pulso deve ser tratada da mesma maneira que a fibrilação ventricular: desfibrilação com carga inicial de 200 J. Nos casos de taquicardia ventricular com pulso, porém com instabilidade hemodinâmica, o tratamento utilizado é a cardioversão elétrica sincronizada com carga inicial de 100 J. Em pacientes estáveis, a opção inicial pode ser amiodarona ou lidocaína.

Após controle do episódio agudo, deve-se identificar a presença ou não de cardiopatia estrutural e instituir seu tratamento específico. Outras medidas incluem a manutenção com drogas antiarrítmicas, colocação de cardioversor-desfibrilador implantável e, em casos específicos, ablação por radiofrequência.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão, que é hipertenso e diabético e apresenta palpitações irregulares há uma semana, realizou ECG, por meio do qual constatou-se: fibrilação atrial, FC de 140 bpm e alterações inespecíficas da repolarização

ventricular. Nesse caso de fibrilação atrial, estável hemodinamicamente, com caráter recorrente e presente há uma semana, a opção inicial de tratamento é o controle da resposta ventricular. As alternativas farmacológicas disponíveis são os betabloqueadores ou os bloqueadores dos canais de cálcio. Além do controle da resposta ventricular, considerando-se a presença de fatores de risco, como idade, hipertensão arterial e diabetes melito, deve-se indicar para o paciente tratamento crônico com anticoagualante oral.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
- Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*. 1991;83(5):1649-59.
- Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of β -blockers, Amiodarone plus β -blockers, or Sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators. The OPTIC study-a randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-71.
- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668-78.
- Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi AJr Diretrizes Brasileiras de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):210-37.
- Miller JF, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 779-830.
- Nakagawa H, Jackman WM. Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 2007;116(21):2465-78.
- Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Schuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S729-67.
- Scanavacca MI, de Brito FS, Maia I, Hachul D, Gizzi J, Lorga A, et al. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79 Suppl 5:1-50.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33.
- Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 supl.1):1-39.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.
- Zipes DP, Jalife J. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2009.

Síndrome coronariana aguda

*Guilherme Heiden Teló
Mariana Vargas Furtado*

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 68 anos, hipertenso, obeso e dislipidêmico, procura atendimento de emergência devido a quadro de dor torácica de forte intensidade, com irradiação para membro superior esquerdo e mandíbula, iniciada há cerca de 2 horas e associada à sudorese profusa e à náusea. Ao realizar exame físico, verifica-se que o paciente está ansioso, taquicárdico e hipertenso. Ele afirma não apresentar outras comorbidades, quadros prévios semelhantes, e o restante do exame físico é normal.

A abordagem inicial de um paciente que se apresenta no serviço de emergência com dor torácica é dirigida para confirmar ou não o diagnóstico de síndrome coronariana aguda (SCA), identificar outras causas potencialmente fatais, como dissecção de aorta, pericardite, embolia pulmonar, bem como reconhecer indivíduos com mais chances de desenvolver complicações cardiovasculares relacionadas à isquemia.

Os pacientes com SCA apresentam um amplo espectro de condições clínicas; portanto torna-se necessário estimar o prognóstico destes para guiar a avaliação e o manejo a serem empregados. Por meio da história clínica, do eletrocardiograma e de marcadores séricos de isquemia, o médico deve conseguir responder duas perguntas fundamentais: 1) Qual a probabilidade de os sinais e os sintomas ocorrerem devido a uma SCA? 2) Quais as chances para o desenvolvimento de eventos cardíacos adversos, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, sintomas recorrentes de isquemia ou arritmias graves?

A partir de alterações eletrocardiográficas e, principalmente, por questões fisiopatológicas e terapêuticas, pode-se dividir a SCA em dois grandes grupos:

- Síndrome coronariana aguda sem supradesnível do seguimento ST (SCASSST), que contempla tanto os pacientes com quadro de angina instável quanto aqueles com infarto agudo do miocárdio (IAM) sem supradesnível do seguimento ST.
- Síndrome coronariana aguda com supradesnível do seguimento ST (SCACSST), que contempla os pacientes com IAM com supradesnível do seguimento ST.

DEFINIÇÃO

A síndrome coronariana aguda (SCA) é um processo que ocorre devido à desproporção entre oferta e demanda de oxigênio ao miocárdio, geralmente em consequência de ruptura de uma placa de ateroma presente nas artérias coronárias e trombose secundária.

O processo de ruptura da placa aterosclerótica pode resultar na formação de um trombo oclusivo da luz do vaso, tipicamente produzindo supradesnívelamento do segmento ST no eletrocardiograma (ECG). No caso desses pacientes, define-se o diagnóstico de síndrome coronariana com supradesnível do seguimento ST (SCACSST). Entretanto, quando o mesmo processo de ruptura de placa

resulta na formação de um trombo não oclusivo, mas que obstrui a luz do vaso, reproduzindo (ou não) infradesnível de ST ou inversão de onda T no ECG, tem-se o diagnóstico de angina instável ou de infarto do miocárdio sem supradesnível do seguimento ST, ambos diagnósticos de síndrome coronariana aguda sem supradesnível do seguimento ST (SCASSST). Esse conceito é fundamental para definir a estratégia terapêutica dos pacientes. Análises do estudo ISIS-2, clássico ensaio clínico de trombolíticos e ácido acetilsalicílico em infarto do miocárdio, observaram a eficácia de trombolíticos em infarto com supradesnível do segmento ST, mas não em infarto sem supradesnível do segmento ST. Dessa forma, pacientes que se apresentam com supradesnível persistente são candidatos à terapia de reperfusão imediata, enquanto os demais, sem supradesnível do seguimento ST, não devem ser submetidos a essa terapia, devendo receber tratamento anti-isquêmico intenso associado a outras terapias antitrombóticas.

O processo de trombose induz a isquemia, podendo causar lesão miocárdica e necrose com extravasamento de substâncias para a corrente circulatória, como as troponinas, sendo a presença desses marcadores o critério utilizado para a diferenciação entre angina instável e IAM (Fig. 2.1).

EPIDEMIOLOGIA

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil, representando cerca de um terço da totalidade dos casos e constituindo-se em um problema de saúde pública.

A SCA é mais incidente em indivíduos com fatores de risco classicamente conhecidos, como idade avançada,

história familiar, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, dislipidemia e diabetes melito. Apesar dos grandes avanços terapêuticos alcançados nos últimos 20 anos, a mortalidade ainda é elevada.

ETIOLOGIA

Embora a grande maioria dos casos de SCA seja secundária à ruptura de um placa aterosclerótica, podem ser muitas as causas para tal condição clínica (Quadro 2.1).

SINAIS E SINTOMAS

Embora a apresentação clínica dos pacientes com SCA possa ser bastante diversificada, cerca de 75 a 85% dos pacientes apresentam, como sintoma predominante, dor torácica. A obtenção de uma história clínica sucinta e dirigida é muito importante na avaliação inicial de pacientes com dor torácica. O clínico deve determinar as características anginosas ou não da dor, bem como identificar fatores de risco cardiovascular. A dor no peito deve ser investigada conforme qualidade, localização, duração, fatores desencadeantes e de alívio. A dor anginosa aguda é, em geral, descrita como de forte intensidade, em aperto, acometendo o precórdio e podendo irradiar-se para pescoço, mandíbula e membro superior esquerdo. Embora ela apresente duração variável, na maioria dos casos permanece por mais de 20 minutos, sendo pouco provável que persista por várias horas de forma contínua. Os pacientes frequentemente se apresentam ansiosos, com sudorese, náuseas e podem massagear o precórdio (sinal de Levine). Ao contrário dos casos estáveis, a dor pode não ser desencadeada por esforço físico ou emocional e não necessariamente é aliviada com repouso ou uso de nitrato sublingual. A resposta ao alívio da dor com nitrato não deve ser considerada para estabelecer a origem isquêmica dos sintomas.

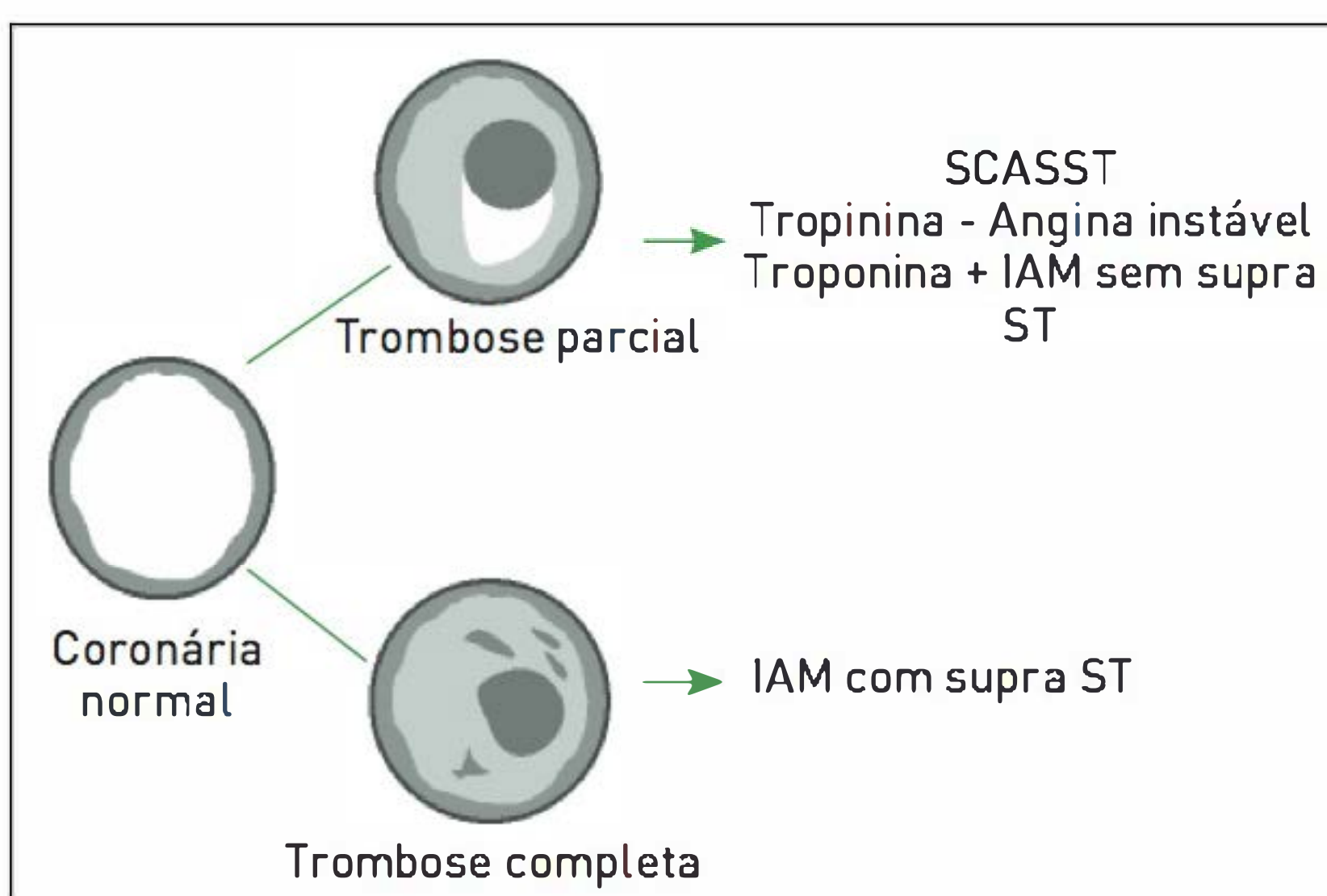


FIGURA 2.1

Esquema ilustrativo de uma artéria coronária normal; artéria coronária com processo de trombose parcial (SCASSST), que compreende tanto os quadros de angina instável (troponina negativa) quanto os de IAM sem supradesnível do seguimento ST (troponina positiva); artéria coronária com trombose completa – IAM com supradesnível do seguimento ST.

QUADRO 2.1 Principais causas de síndrome coronariana aguda

- Ruptura de placa aterosclerótica – mais comum (cerca de 90% dos casos)
- Vasoespasmo prolongado
- Hipovolemia
- Embolização – endocardite
- Vasculites
- Disfunções hematológicas
- Trauma
- Intoxicações (cocaína)

Além de estabelecer a probabilidade de os sintomas serem atribuídos a uma SCA, é importante identificar características que indiquem aumento de risco para ocorrência de eventos cardíacos. Dor prolongada (com duração de mais de 20 minutos) ou mudança do caráter da dor são indicadores de instabilização. Relato de infarto anterior, cirurgia de revascularização, uso prévio de ácido acetilsalicílico ou caso de doença vascular extracardíaca também aumentam o risco da ocorrência desses eventos no paciente.

DIAGNÓSTICO

■ Exame físico

O exame físico é muito inespecífico e depende da gravidade do caso (Quadro 2.2). Pode-se identificar B3, B4, hipo/hipertensão e bradicardia-taquicardia. Se houver insuficiência cardíaca associada, identificam-se estertores pulmonares. Apesar de o exame físico ser inexpressivo, a busca por outros sinais pode revelar causas de dor torácica não coronariana, sendo útil para o diagnóstico diferencial.

■ Exames da avaliação inicial

Eletrocardiograma

A realização de ECG é indicada para todos os pacientes em vigência de dor e/ou que apresentem sintomas sugestivos de angina. É o teste inicial mais importante, sendo fundamental para o diagnóstico e o tratamento. Preferencialmente, deve ser realizado em até dez minutos da chegada do paciente à emergência. Não apresenta apenas finalidade diagnóstica, sendo um dos fatores de maior impacto na estratificação de risco de eventos ou complicações, além de indicar aqueles que se beneficiam de terapias de reperfusão (IAM com supradesnível do seguimento ST).

Entretanto, deve-se considerar que a maioria dos pacientes que chega à sala de emergência possui um ECG

normal e que o exame será normal ou inespecífico em mais de 50% dos pacientes com angina crônica estável e IAM.

- SCASSST – pode ser normal, infra ST, inversão ou apiculamento de onda T.
- SCACSSST – supra ST > 2 mm em V2 e V3 ou > 1 mm nas demais derivações (duas derivações contíguas); ou bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo ou presumivelmente novo.

Marcadores de dano miocárdico

Em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de SCA, nos quais o diagnóstico de infarto do miocárdio não está estabelecido (IAM com supradesnível de ST), os marcadores bioquímicos são úteis para confirmar o diagnóstico de infarto. Além disso, fornecem informações prognósticas, existindo uma direta associação entre a elevação dos marcadores séricos e o risco de eventos cardíacos.

Os marcadores bioquímicos preconizados são as troponinas cardíacas, TnT ou TnI, e CK-MB massa, por serem mais acuradas quando comparadas com CK e CK-MB atividade. As troponinas podem ser detectadas no sangue de 2 a 4 horas após o início dos sintomas; entretanto, as elevações podem aparecer somente após 8 a 12 horas. Um valor isolado, coletado dentro de 4 horas do início dos sintomas, é pouco sensível, recomendando-se a coleta seriada desses marcadores.

O diagnóstico de SCA tem por base as informações da história clínica, do exame físico, do ECG e, geralmente, dos marcadores de dano miocárdico. Nem todos os pacientes apresentam o mesmo risco para eventos adversos, e é fundamental realizar estratificação e identificação de pacientes com maior risco para decisão terapêutica e encaminhamento do paciente adequados.

Um dos escores mais utilizados e que demonstram impacto na tomada de decisão clínica é o escore de TIMI para pacientes sem supradesnível do segmento ST no ECG. A probabilidade de desfechos combinados (p. ex., mortalidade por todas as causas, IAM novo ou recorrente, isquemia grave e recorrente) aumenta à medida que aumenta o valor do escore (Quadro 2.3).

Pacientes de risco moderado a alto devem ser admitidos em unidades de terapia intensiva e monitorados. Pacientes de baixo risco necessitam de uma estratificação de risco secundária, que inclui a realização de métodos para avaliação de isquemia, como cintilografia, ecocardiografia ou ergometria precoce.

■ Exames complementares

Raio X de tórax

Esse exame deve ser realizado em todos os casos de instabilidade hemodinâmica ou com risco fatal potencial,

QUADRO 2.2 Classificação de Killip: com base nos achados do exame físico, utilizada como estratificação de risco dos pacientes – estima a probabilidade de mortalidade em 7 dias

Killip I	Sem B3 ou estertor pulmonar	Mortalidade = 6%
Killip II	Dispneia e estertor pulmonar na 1/2 inferior ou B3	Mortalidade = 17%
Killip III	Edema agudo de pulmão	Mortalidade = 38%
Killip IV	Choque cardiogênico	Mortalidade = 81%

QUADRO 2.3 Escores de risco TIMI para síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST

SCA sem supradesnível ST	Pontuação
Idade ≥ 65 anos	1
≥ 3 fatores de risco para doença arterial coronariana	1
Obstrução coronária prévia $\geq 50\%$	1
Alteração do segmento ST $\geq 0,5$ mm	1
Angina grave (≥ 2 episódios angina nas últimas 24 horas)	1
Uso de aspirina nos últimos 7 dias	1
Marcadores de dano miocárdico elevados	1
Total	7

bem como nos pacientes com sintomas respiratórios associados. Ele é útil para identificação de congestão, cardiomegalia e exclusão de diagnósticos diferenciais.

Ecocardiograma basal

O ecocardiograma basal possibilita a visualização de áreas de acinesia ou hipocinesia, além de permitir a medida da fração de ejeção. Por meio desse exame, é possível estabelecer o diagnóstico de complicações potenciais do IAM (p. ex., comunicação interventricular, ruptura de músculo papilar, aneurismas).

As principais complicações do IAM são apresentadas no Quadro 2.4.

Testes funcionais (ergometria, cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse)

Esses testes permitem a identificação de pacientes com isquemia, sendo importantes para uma adequada estratificação de risco. A ergometria permanece como a melhor opção para estratificação de risco em pacientes sem dor torácica persistente, cujos eletrocardiogramas em repouso possam ser interpretados durante o teste de exercício.

Cineangiocoronariografia

Recomenda-se esse exame de urgência para pacientes com SCACSST (angioplastia primária) e para pacientes com SCASSST de moderado a alto risco. A cineangiocoronariografia avalia a anatomia coronariana, fazendo o diagnóstico de obstruções arteriais e sendo também ferramenta terapêutica (angioplastia).

TRATAMENTO

A abordagem inicial de pacientes com suspeita de SCA consiste em controlar os sintomas, abolir ou diminuir os episódios de isquemia, diminuir a incidência de IAM e de outros eventos isquêmicos e aumentar a sobrevida.

QUADRO 2.4 Principais complicações do IAM

Reinfarto – nova elevação de marcadores de dano miocárdico e recorrência de dor torácica

Arritmias – bloqueios atrioventriculares, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilação atrial (mais frequentes nas primeiras 48 h)

Choque cardiogênico – necessidade de droga vasoativa (indicado cateterismo de urgência/elevada mortalidade)

Insuficiência cardíaca – diagnóstico clínico e confirmação ecocardiográfica (disfunção sistólica e áreas acinéticas)

Pericardite – persistência de dor torácica, associada à febre e atrito pericárdico

Aneurisma/pseudoaneurisma – mais comuns em infartos anteriores extensos

Comunicação interventricular/ruptura musculopapilar – surgimento de sopro cardíaco novo (cirurgia cardíaca de urgência)

■ Oxigênio

Recomendado para pacientes com hipoxemia.

■ Anti-isquêmico

Morfina; nitrato; betabloqueador (evitar nas primeiras 24 horas); reperfusão. Os nitratos aliviam e previnem episódios dolorosos, além de melhorar a função regional e global do ventrículo esquerdo. Embora sejam utilizados em pacientes com SCA, não há evidências de que diminuam a mortalidade ou previnam o infarto. Os betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca, a pressão arterial e o inotropismo, atuando, assim, sinergicamente na diminuição do consumo de oxigênio no miocárdio. Eles promovem, ainda, melhora da perfusão miocárdica (aumentam o fluxo subendocárdico e das colaterais) e aumentam também o limiar para arritmias ventriculares. Essas ações reduzem a taxa de ruptura cardíaca, limitam o tamanho do infarto, melhoram a função cardíaca e diminuem a mortalidade precoce e tardia nos pacientes com IAM.

A instituição de terapia de reperfusão (uso de trombolíticos, angioplastia e cirurgia de revascularização) é o componente mais importante do tratamento em pacientes com SCA com supradesnível do seguimento ST, sendo crucial para os desfechos clínicos, com redução do tamanho do infarto, preservação da função ventricular e diminuição de morbimortalidade.

O benefício de qualquer tipo de reperfusão diminui à medida que aumenta o tempo decorrido do início dos sintomas. Apesar do valor definido da angioplastia, poucos centros têm disponibilidade para sua realização no contexto emergencial. Assim, a terapia trombolítica

constitui importante ferramenta no tratamento desses pacientes.

■ SCACSST

Supra ST ou BRE novo/presumivelmente novo e dor torácica < 12 horas de duração = reperfusão de urgência (trombolítico ou angioplastia primária).

■ SCASSST

Não há necessidade de revascularização de urgência, exceto se houver choque cardiogênico ou dor torácica refratária.

■ Antitrombótico

Ácido acetilsalicílico (AAS); clopidogrel; anticoagulantes (p. ex., enoxaparina, heparina não fracionada); inibidores da glicoproteína 2b-3a (casos selecionados).

Todos os pacientes admitidos na emergência com suspeita ou SCA definida, e sem contraindicação ou alta suspeita de dissecação de aorta, devem receber precocemente AAS entre 200 e 300 mg. Estudos randomizados observaram a diminuição de incidência de IAM não fatal em 34% e de mortalidade cardiovascular em 17% com essa abordagem.

A escolha do emprego e do tipo de anticoagulante vai depender da estratégia terapêutica adotada para cada paciente: angioplastia primária, terapia trombolítica, manejo de SCASSST.

■ Antirremodelamento

IECAs; betabloqueadores.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECAs) previnem a deterioração da função do ventrículo esquerdo após IAM.

■ Estatinas

Podem ser iniciadas após a fase aguda do IAM.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso apresentado sugere um quadro clássico de infarto do miocárdio. A presença de fatores de risco para doença cardiovascular aumenta a probabilidade de a dor torácica ser de origem isquêmica. No entanto, é muito comum padrão diferente de dor torácica e ausência desses fatores, o que definitivamente não exclui a possibilidade de IAM.

O primeiro exame realizado (em 5 minutos da chegada à emergência) foi o eletrocardiograma (Fig. 2.2), que

possibilitou a constatação de supra de ST em derivações anteriores, estabelecendo o diagnóstico de IAM com supra de ST. Devido à dor torácica já ter duração de 2 horas, o paciente foi encaminhado com urgência à unidade de hemodinâmica para realização de cateterismo cardíaco após ter recebido AAS, clopidogrel e nitrato. O cateterismo cardíaco evidenciou oclusão proximal da artéria descendente anterior, sendo realizada angioplastia primária, com a colocação de *stent* no segmento acometido e restabelecimento do fluxo sanguíneo coronariano.

LEITURAS RECOMENDADAS

Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426-579.

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.

Cooper A, Calvert N, Skinner J, Sawyer L, Sparrow K, Timmis A, et al. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. London: NICE; 2010.

Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.

Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Mengue SS. Altos coeficientes de mortalidade em populações adultas brasileiras: uma comparação internacional. *Rev Assoc Med Brasil*. 1992;38:138-44.

El-Menyar A, Zubaid M, Almahmeed W, Sulaiman K, Alnabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):97-103.

Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med*. 2002;9(3):203-8.

Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1187-95.

Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Jr. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):e89-e131.

Polanczyk CA, Furtado MV, Fuchs FD. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 818-42.

Polanczyk CA, Johnson PA. Clinical correlates and prognostic significance of early negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. *Am J Cardiol.* 1998;81(3):288-92.

Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of mayor cardiac events in emergency department patients with acute chest pain . *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(1):8-14.

Polanczyk CA, Lima K, Wolfchuk D, Lisboa TC, Ruaro IT, Pinto T, Picon PD, Prompt CA. Elevada prevalência de doenças cardiovasculares em serviço de emergência de um hospital geral. *Arq Bras Cardiol.* 1999;73:337.

Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.

Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-53.

Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem.* 1995;41(8 Pt 2):1228-33.

Doença arterial coronariana crônica

*Jordana de Fraga Guimarães
Mariana Vargas Furtado*

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 60 anos, apresenta dor retroesternal em aperto, desencadeada por esforço físico moderado, com duração de 10 a 15 minutos, e alívio com repouso. É fumante desde os 15 anos e hipertenso em tratamento irregular há mais de seis anos. Ao realizar exame físico, verificou-se pressão arterial de 150/90 mmHg; frequência cardíaca de 80 bpm; peso de 90 kg; altura de 1,70 m; índice de massa corporal (IMC) de 31 kg/m². Exame de sistemas com presença de B4 na ausculta cardíaca, sem outros achados. O paciente traz eletrocardiograma de repouso normal, realizado há 20 dias.

DEFINIÇÃO

A cardiopatia isquêmica (CI) é definida como doença arterial coronariana (DAC) relacionada à aterosclerose, com obstrução do fluxo sanguíneo, resultando em uma diminuição da distribuição de oxigênio para o miocárdio. Ela pode ser causada também por espasmo coronário, alteração da reserva vasodilatadora coronária ou por trombose e apresenta diferentes espectros de doença de acordo com o grau de obstrução e a natureza aguda ou crônica.

A origem da DAC é multifatorial, com componente inflamatório importante, tendo evolução crônica. Esta pode apresentar-se, clinicamente, de várias formas: morte súbita, infarto agudo do miocárdio (IAM), angina estável, angina instável, insuficiência cardíaca, arritmias e isquemia silenciosa (alteração em testes funcionais sem sintomas). Neste capítulo, é abordada a angina estável, uma das formas de apresentação da CI.

A angina estável refere-se à síndrome clínica caracterizada por desconforto ou dor no tórax, no epigástrio, na mandíbula, no ombro, no dorso ou nos membros superiores, tipicamente desencadeada por exercícios ou estresse

emocional e aliviada por repouso ou com uso de nitratos. A principal causa é o processo aterosclerótico nas artérias coronárias, entretanto outras condições, como a miocardiopatia hipertrófica ou dilatada, a estenose aórtica ou a hipertensão arterial sistêmica não controlada, podem levar à isquemia miocárdica e produzir sintomas semelhantes.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade em indivíduos entre 45 e 64 anos, e a sua prevalência aumenta consideravelmente com a idade. Entre os homens, a CI é a principal e, entre as mulheres, é a segunda causa de morte mais recorrente nessa faixa etária. Estima-se que mais de 60 mil brasileiros morram por CI, com uma taxa de mortalidade específica para doença isquêmica do coração de 47/100.000 habitantes no ano de 2006.

O desenvolvimento de placas ateroscleróticas está associado principalmente à presença de fatores de risco, que aumentam a probabilidade do diagnóstico de angina estável:

- Idade aumentada (homens com idade igual ou superior a 45 anos; mulheres com idade igual ou superior a 55 anos).
- Sexo masculino.
- Fatores de risco cardiovascular:
 - hipertensão arterial sistêmica (HAS);
 - dislipidemia;
 - diabetes melito;
 - história de tabagismo;
 - história familiar prematura de DAC (pai ou irmão com IAM definitivo ou morte súbita com idade igual ou inferior a 55 anos; mãe ou irmã com IAM definitivo com idade igual ou inferior a 65 anos);
 - presença de outra doença cardiovascular.

PATOGÊNESE

O processo fisiopatológico responsável pela angina estável é a diminuição crônica da luz da artéria coronária por aterosclerose, que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo. Quando a necessidade de oxigênio pelo miocárdio aumenta, como durante atividade física, a distribuição de sangue pode não ser suficiente, surgindo sintomas de isquemia miocárdica, como a angina. Os sintomas isquêmicos, como dor ou desconforto torácico, costumam surgir quando mais de 70% do diâmetro de um vaso epicárdico ou mais de 50% do tronco da coronária esquerda está comprometido. As oclusões que se desenvolvem lentamente podem estimular, ao longo do tempo, a formação de vasos colaterais. A inflamação tem sido relacionada a diversos estágios de desenvolvimento da placa vulnerável, desde a deposição de conteúdo lipídico até a ruptura de placa e as complicações trombóticas.

QUADRO CLÍNICO

Estabelecer o quadro clínico é uma das etapas mais importantes na adequada avaliação do paciente que se apresenta com dor torácica crônica de origem cardíaca. Uma anamnese adequada é capaz de estimar com boa acurácia a probabilidade de o paciente apresentar cardiopatia isquêmica significativa (Quadro 3.1).

SINAIS E SINTOMAS

Além das características da dor (p. ex., tipo, localização, irradiação, duração, fatores desencadeantes e de melhora e sintomas associados), é importante valorizar as características da população que está sendo investigada (p. ex., idade, sexo, fatores de risco ateroscleróticos) e o contexto de atendimento (p. ex., emergência, pronto atendimento ou ambulatório). O exame físico e os testes laboratoriais, os eletrocardiográficos e os de imagem auxiliam na avalia-

QUADRO 3.1 Classificação clínica da dor torácica

Angina típica

- Desconforto ou dor retroesternal
- Desencadeada por exercício ou estresse emocional
- Aliviada com repouso ou com nitrato

Angina atípica (provável)

- Somente dois dos critérios acima

Dor torácica não cardíaca

- Um ou nenhum dos critérios acima

ção diagnóstica e prognóstica, determinando a gravidade da doença (Tab. 3.1).

Os equivalentes anginosos são definidos como sintomas de isquemia miocárdica que não dor. Podem apresentar-se como dispneia, fadiga e tontura. Idosos, diabéticos e mulheres, mais comumente, referem esses sintomas em vez dos da angina típica.

Para pacientes com quadro típico de angina, deve-se classificar a gravidade dos sintomas: grau de atividade indutora de angina. A classificação mais utilizada é a da Sociedade Cardiovascular Canadense (Tab. 3.2), sendo especialmente útil para identificar piora funcional do paciente e resposta à terapia proposta.

DIAGNÓSTICO

■ Exame físico

O exame físico de pacientes com DAC é, em geral, inespecífico, pois apenas 20% dos pacientes apresentam alterações significativas na avaliação inicial. Enquanto há dor, podem apresentar B3, B4, sopro pansistólico de insuficiência mitral e/ou crepitanes nos campos pulmonares inferiores bilaterais. O exame físico, entretanto, pode fornecer informações importantes no diagnóstico diferencial, como doenças valvulares, miocardiopatia hipertrófica e arritmias cardíacas com frequência aumentada. Deve-se palpar a parede torácica para avaliar a dor em casos de síndromes musculoesqueléticas. Pulsos diminuídos em membros inferiores e aneurisma abdominal são fatores indicativos de doença vascular e aumentam a probabilidade de ocorrência de DAC, assim como pressão arterial elevada, xantomas e exsudatos retinianos indicam presença de fatores de risco para doença aterosclerótica. O exame físico deve incluir a medida do índice de massa corporal (IMC) e a medida da circunferência abdominal para avaliar se há síndrome metabólica.

De acordo com as características da dor, a idade do paciente, o sexo e os achados do exame físico e, eventualmente, os do eletrocardiograma, é possível estabe-

TABELA 3.1 Diagnóstico diferencial de acordo com as características clínicas da dor torácica

	Duração	Qualidade	Desencadeante	Alívio	Localização
Angina	5-15 min Episódios prolongados de mais de 20 min	Visceral (pressão)	Durante esforço, emoção, frio, alimentação copiosa. Pode ocorrer em repouso	Repouso; uso de nitrato	Subesternal, irradiação para pescoço, braço, mandíbula, ombro, abdome superior
Prolapso mitral	Minutos a horas	Superficial	Espontânea	Tempo	Torác anterior esquerdo
Dissecção da aorta	Contínua, episódio de dor intensa	Lancinante	Espontânea		Tórax anterior com irradiação para o dorso
Pericardite	Contínua	Pleurítica	Tosse, respiração	Posição sentado, flexão anterior do corpo	Precordial
Embolia pulmonar	Contínua	Visceral (pressão)	Espontânea/ súbita. Associada a dispneia/tosse/hemoptise		Tórax/dorso
Refluxo esofágico	10 min a 1 h	Visceral	Posição deitado, jejum	Alimentação, antiácidos, eructação	Subesternal, epigástrica. Pode irradiar para o dorso
Espasmo esofágico	5-60 min	Visceral	Espontânea, líquidos gelados, exercícios	Nitrato	Subesternal, pode irradiar dorso, braços e mandíbula
Úlcera péptica	Horas	Visceral, queimação	Jejum, alimentos ácidos	Alimentação, antiácidos	Epigástrica, subesternal
Doença biliar	Horas	Visceral, tipo cólica	Espontânea, alimento	Tempo, analgesia	Epigástrica
Cervicalgia	Variável	Superficial	Movimentação/ palpação de cabeça e pescoço Tosse/espírito	Tempo, analgesia	Braço, pescoço. Associada a parestesias
Hiperventilação	Horas com acentuações curtas de 2-3 minutos	Visceral	Emoção, taquipneia	Remoção do estímulo	Subesternal, inframamária esquerda
Musculo-esquelética	Variável	Superficial/ Localizada	Movimento, palpação de ponto doloroso	Tempo, analgesia	Múltipla

lecer a probabilidade de os sintomas serem atribuídos à isquemia miocárdica (Tab. 3.3). Para os indivíduos com probabilidade muito baixa, deve-se investigar outras etiologias dos sintomas. Aqueles com probabilidade muito elevada, baseada na história clínica, não necessitam

de testes adicionais e devem ser imediatamente tratados. Um número significativo de pacientes encontra-se em faixas intermediárias de risco, e, para esses, testes não invasivos de isquemia miocárdica podem auxiliar no diagnóstico.

TABELA 3.2 Classificação da gravidade da angina de acordo com a Sociedade Cardiovascular Canadense¹

Classe	Nível de sintomas
Classe I	Atividade física usual não provoca angina; angina apenas com atividade física intensa prolongada ou rápida.
Classe II	Pequena limitação com atividade física usual; angina ao caminhar ou subir degraus rapidamente, em dias muito frios, logo após uma refeição pesada, durante estresse emocional.
Classe III	Marcada limitação com atividade física usual; angina ao caminhar uma a duas quadras no plano ou subir um lance de escadas em condições normais.
Classe IV	Inabilidade de fazer qualquer atividade física sem desconforto ou apresentar angina em repouso.

EXAMES COMPLEMENTARES

■ Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais devem fornecer informações sobre possíveis causas de isquemia e diagnosticar fatores de risco associados. Recomenda-se para todos os pacientes a solicitação de creatinina sérica, para avaliação da função renal; hemograma completo, para saber se há anemia, e valor prognóstico da série branca. Caso haja suspeita de doença de tireoide, solicita-se exame para verificação dos hormônios tireóideos, que podem representar a causa da isquemia. Para pesquisa de fatores de risco, indica-se os exames para checagem de glicemia e perfil lipídico, em jejum, que incluem colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos.

■ Raio X de tórax

Esse exame deve ser solicitado apenas para pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca ou sinais e sintomas de doenças pleuropulmonares, pois não adiciona

informação diagnóstica ou prognóstica em pacientes com DAC.

■ ECG de repouso

Recomenda-se para todos os pacientes com suspeita de cardiopatia isquêmica. O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações pode mostrar sinais de infarto miocárdico prévio ou padrão de repolarização anormal, como indicativos de DAC. Entretanto, um exame normal é comum e não exclui o diagnóstico de isquemia.

■ Métodos provocativos de isquemia – ECG de esforço

Durante muitos anos, o ECG de esforço foi considerado como método diagnóstico inicial para pacientes com angina e probabilidade pré-teste moderada de DAC, com base em gênero, idade e sintomas, por ser de fácil acesso e de baixo custo. Recomendações recentes têm questionado o uso nesse contexto, pois um exame negativo não exclui a doença nesses casos; por isso, exames de imagem funcionais (p. ex., cintilografia miocárdica e ecocardiografia de estresse) são mais indicados, devido à acurácia diagnóstica do teste ser superior. O ECG de esforço está recomendado, então, para avaliação prognóstica nos pacientes com doença definida. Ele não deve ser solicitado, entretanto, para pacientes que não conseguem fazer atividade física ou que apresentem alguma alteração no ECG basal que impossibilite a interpretação do exame, como, por exemplo, bloqueio de ramo esquerdo (BRE). Se for o único método diagnóstico disponível, é importante considerar que apresenta uma baixa sensibilidade (45 a 50%), mas uma alta especificidade (85 a 90%), o que confere ao teste baixo índice de falso-positivo. Um resultado negativo, porém, não exclui a doença, e a investigação diagnóstica deve prosseguir. O Quadro 3.2 traz os achados do ECG de esforço que indicam isquemia miocárdica.

A escolha de um teste não invasivo de imagem funcional de isquemia miocárdica vai depender da disponibilidade e da experiência local, da tecnologia, da preferência do paciente e das contraindicações dos métodos.

TABELA 3.3 Probabilidades pré-teste de doença aterosclerótica coronariana em pacientes sintomáticos de acordo com idade e sexo

Idade	Dor não anginosa (%)		Angina atípica (%)		Angina típica (%)	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	5
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

QUADRO 3.2 Achados do teste de esforço que sugerem isquemia miocárdica grave

- Baixa capacidade funcional (menor do que 4 METs)
- Isquemia que ocorre em baixa intensidade
- Diminuição da pressão arterial sistólica com aumento de carga
- Infradesnívelamento do segmento ST de 2 ou mais milímetros
- Envolvimento de múltiplas derivações eletrocardiográficas
- Alterações do segmento ST que persistem na recuperação

MET, unidade metabólica correspondente ao consumo de oxigênio de repouso.

■ Cintilografia miocárdica de esforço (farmacológica ou com exercício)

Esse exame é mais eficaz do que o ECG de esforço para o diagnóstico de DAC na identificação de doença de múltiplos vasos e na determinação do tamanho da área isquêmica. Recomenda-se, como avaliação diagnóstica inicial, para pacientes com moderada a alta probabilidade de DAC. A realização do exame está especialmente indicada quando o ECG basal do paciente estiver alterado (p. ex., presença de bloqueio de ramo esquerdo, depressão do segmento ST maior do que 1 mm basal, ritmo de marca-passo), dificultando a interpretação do ECG durante o estresse. Indica-se estresse farmacológico para os pacientes que não conseguem realizar exercício físico.

■ Ecocardiografia de estresse

Esse exame possibilita saber a localização e a extensão da isquemia miocárdica durante o esforço. Entretanto, é tecnicamente mais difícil de ser realizado. Ele apresenta boa acurácia para detecção de isquemia miocárdica, sendo indicado para pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta. Quando comparado à ergometria, tem mais sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de cardiopatia isquêmica. A ecocardiografia de estresse farmacológico também está indicada para os indivíduos com impossibilidade física de realizar a ergometria e para aqueles com limitação para interpretação da ergometria (p. ex., bloqueio completo do ramo esquerdo, infradesnível do segmento ST maior que 1 mm em repouso, marca-passo, síndromes de pré-excitação).

■ Tomografia computadorizada com escore de cálcio

Esse tipo de tomografia deve ser considerada para os pacientes com baixa probabilidade de DAC. Se o escore de cálcio for igual a zero, deve-se procurar outras causas de

dor torácica. Pacientes com escore maior do que 400 devem ser posteriormente investigados a partir da realização de teste funcional de imagem ou de angiografia coronária.

É importante ressaltar que esses exames não têm um desempenho perfeito para o diagnóstico de cardiopatia isquêmica quando comparados ao ainda considerado padrão-ouro: a cineangiocoronariografia. Portanto, o médico que solicita esses testes funcionais deve ter já estabelecidas a probabilidade pré-teste de presença e a gravidade da isquemia, bem como a interpretação do resultado do teste em relação a essa probabilidade. Para pacientes em que o diagnóstico de angina estável não pode ser confirmado ou excluído clinicamente e que apresentam elevada probabilidade de DAC, considera-se a angiografia coronária como exame diagnóstico.

TRATAMENTO

■ Clínico

Os objetivos são prevenir a morbimortalidade e reduzir sintomas, propiciando uma qualidade melhor de vida.

Os fatores de risco devem ser abordados simultaneamente (ver Capítulos Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes melito). Outras condições sistêmicas que podem determinar menor oferta de oxigênio ao miocárdio e, conseqüentemente, reduzir o limiar da angina – como a anemia, o hipotireoidismo e a doença pulmonar obstrutiva crônica – devem ser investigadas e tratadas adequadamente.

Medidas não farmacológicas

Perda de peso ■ O IMC e a circunferência abdominal devem ser medidos regularmente. O valor de IMC indicado para os cardiopatas é de 18,5 e 24,9 kg/m²; e a medida de circunferência abdominal é de valor igual ou inferior a 89 cm, para mulheres, e de valor igual ou menor do que 102 cm, para os homens. Um programa de atividade física, de dieta hipocalórica e de mudança nos hábitos de vida deve ser encorajado para o alcance das medidas adequadas. Os benefícios relacionados ao alcance dessas medidas são melhora do perfil pressórico e lipídico e da resistência à insulina.

Atividade física ■ O sedentarismo é um dos fatores de risco para a aterosclerose e constitui um problema de saúde pública, devendo ser incentivada a atividade física de acordo com o limiar individual dos sintomas isquêmicos. A prática de atividade física estruturada regular (150 min/semana) aumenta o HDL-c e diminui o colesterol total, o LDL e os triglicerídeos e, ainda, diminui os índices de hemoglobina glicada em pacientes diabéticos. Observa-se

também uma significativa diminuição de pressão sistólica e diastólica e melhora da capacidade cardiorrespiratória.

O programa de exercícios deve estar de acordo com a capacidade funcional individual. Para isso, recomenda-se um teste ergométrico de esforço a fim de determinar a frequência cardíaca limiar, na qual o paciente não tenha alterações eletrocardiográficas ou sintomas isquêmicos, como dor torácica.

Dieta ■ Deve-se estimular uma dieta rica em fibras, pobre em sal, rica em potássio e com grande quantidade de frutas, legumes, verduras e produtos lácteos (dieta DASH). É importante encorajar também a redução de ácidos graxos saturados (menos de 7% do total de calorias diárias) e de colesterol (menos de 200 mg/dia). A mudança nos hábitos alimentares é especialmente importante para a hipertrigliceridemia. Uma dieta com redução da quantidade de sal sempre é estimulada para um melhor controle dos níveis pressóricos. O consumo de álcool deve ser moderado.

Tabagismo ■ É recomendada a cessação do tabagismo. Diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas, inclusive o simples aconselhamento para parar de fumar, apresentam benefício comprovado para o efetivo abandono do tabagismo. A farmacoterapia com dispositivos com nicotina ou a bupropiona melhora, de forma clinicamente significativa, a cessação do hábito de fumar.

Medidas farmacológicas

Prevenção de infarto e redução da mortalidade

Antiagregantes plaquetários ■ São indicados para todos os pacientes com CI. Os benefícios incluem a redução do risco cardiovascular (p. ex., morte súbita, IAM e acidente vascular cerebral [AVC]). Doses maiores não aumentam a efetividade, mas os efeitos adversos, sendo 100 mg a dose diária recomendada. Em caso de intolerância ou contraindicação ao ácido acetilsalicílico, é recomendado clopidogrel ou ticlopidina.

Bloqueadores β -adrenérgicos ■ Têm efeito anti-isquêmico decorrente da diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial, melhorando a perfusão coronariana pelo aumento do tempo de diástole e redução do consumo de oxigênio, principalmente durante exercício ou em situações de ativação adrenérgica. Em pacientes pós-IAM, há benefício na redução da mortalidade total, da recidiva de infarto e da isquemia e da angina e em uso contínuo e prolongado. A indicação de uso desses fármacos estende-se para os pacientes com angina estável sem IAM prévio, com ou sem disfunção ventricular.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ■ Existem quatro mecanismos determinantes do

potencial efeito anti-isquêmico dos IECAs: vasodilatação, aumento da concentração de óxido nítrico e estabilização da placa, redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio e aumento do fluxo coronariano (maior perfusão subendocárdica). Os IECAs são recomendados para pacientes com CI e disfunção ventricular, fração de ejeção (FE) reduzida e/ou diabetes. Há evidência clinicamente significativa de que os IECAs reduzem a mortalidade e a incidência de eventos cardiovasculares. Esses benefícios parecem se estender também para indivíduos com menos risco, mas as evidências não são tão consistentes.

Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) ■ Foram testados nos estudos clínicos em comparação com captopril em pacientes com IAM e insuficiência cardíaca. Estes não mostraram superioridade da nova classe. Houve, ainda, tendência a aumento dos índices de mortalidade total e morte súbita com esses fármacos ou com sua associação aos IECAs. Os ARA II são indicados para pacientes com intolerância aos IECAs devido aos efeitos adversos.

Hipolipemiantes ■ O uso de estatinas na CI fundamenta-se na redução de mortalidade e prevenção de novos eventos isquêmicos. O efeito não depende dos níveis basais de colesterol, devendo a prescrição ser considerada para todos os pacientes com DAC.

As alternativas às estatinas, quando estas estiverem contraindicadas por eventos adversos, são o ácido nicotínico e a colestiramina. Os fibratos (p. ex., genfibrozila, etofibrato, bezafibrato, ciprofibrato) são usados no tratamento da hipertrigliceridemia, na falha das mudanças do estilo de vida e/ou quando os níveis de triglicerídeos forem muito elevados (maiores do que 500 mg/dL).

Redução dos sintomas e da isquemia miocárdica

Bloqueadores β -adrenérgicos ■ São os fármacos de primeira escolha para o alívio dos sintomas isquêmicos, e também proporcionam benefícios na redução de mortalidade e de infarto. Eles possibilitam a redução do número de crises anginosas, do grau de isquemia e aumentam a tolerância ao exercício.

Antagonistas dos canais de cálcio ■ Diminuem a resistência vascular e aumentam o fluxo sanguíneo coronariano ao promoverem relaxamento da musculatura lisa, especialmente dos leitos arteriais, por meio da inibição dos canais de cálcio. Eles têm também efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, diminuindo o número de episódios de angina. Constituem-se em mais uma alternativa disponível quando os betabloqueadores são contraindicados. Além disso, a angina de Prinzmetal responde muito bem aos antagonistas dos canais de cálcio.

Nitratos ■ Os efeitos hemodinâmicos e antianginosos desses fármacos ocorrem devido à vasodilatação venosa e coronariana, reduzindo a pré-carga, diminuindo o consumo de oxigênio pelo miocárdio e melhorando o fluxo subendocárdico. Os nitratos de curta ação, administrados via sublingual, são a primeira escolha para o tratamento e a prevenção de crise anginosa. Os nitratos de longa ação, administrados por via oral, são reservados para os pacientes com angina refratária em uso de β -adrenérgicos e/ou antagonistas dos canais de cálcio.

■ Procedimentos invasivos

Revascularização. Os pacientes que se mantêm resistentes ao tratamento medicamentoso otimizado são candidatos à revascularização do miocárdio. As duas abordagens alternativas são angioplastia coronária com a colocação de *stent* ou cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). As alterações no estilo de vida e a terapia farmacológica não devem ser abandonadas, mas, sim, realizadas simultaneamente.

Angioplastia com implante de *stent*. Algumas das vantagens desse procedimento em relação ao cirúrgico são o fato de ser menos invasivo, necessitar de menos tempo de hospitalização e possibilitar o retorno mais rápido do paciente às atividades habituais. Com o advento dos *stents* associados à potente terapia antiagregante plaquetária, a taxa de reestenose reduziu de 30 a 40% (com balão) para 15 a 20%, em 6 a 8 meses, sendo essas incidências ainda menores com os *stents* recobertos com rapamicina e paclitaxel (5 a 10%). A angioplastia é indicada para pacientes sintomáticos com *lesão uniarterial*, mesmo na vigência de tratamento otimizado, ou com uma grande área do miocárdio em risco (área de isquemia evidenciada por cintilografia miocárdica maior do que 15%), com objetivo de redução dos sintomas e melhora da tolerância ao exercício, superando o tratamento clínico. Entretanto, não há impacto nos índices de mortalidade e ocorrência de IAM.

Em pacientes sintomáticos com *lesões biarteriais* com comprometimento da artéria coronariana descendente anterior (DA), com função ventricular normal e não diabéticos, ou sem lesão significativa de DA, mas com uma grande ou moderada área do miocárdio em risco, não há diferença entre CRM e angioplastia quanto à sobrevida. Entretanto, a angioplastia está mais relacionada à necessidade de revascularização subsequente, o que atenua seu custo-efetividade ao longo do tempo.

Esse procedimento é indicado também como alternativa à CRM em pacientes triarteriais/multiarteriais com boa função ventricular, quando houver anatomia favorável à angioplastia (escore Syntax).

Cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).

As recomendações dessa cirurgia levam em consideração a sintomatologia do paciente, a anatomia coronariana, a função ventricular e as provas funcionais de isquemia. A CRM objetiva melhorar os sintomas e a tolerância às atividades físicas e, em alguns subgrupos, aumentar a sobrevida e reduzir a taxa de novos eventos cardíacos. O seu efeito benéfico é proporcional à quantidade de miocárdio revascularizado. A cirurgia de revascularização miocárdica é indicada nos seguintes casos:

- Estenose maior ou igual a 50% em tronco de coronária esquerda.
- Estenoses proximais nos três vasos principais em pacientes com FE menor do que 50%.
- Pacientes com doença de múltiplos vasos, incluindo DA com FE menor do que 50% ou diabetes.
- Pacientes com acometimento de um ou dois vasos, não incluindo DA, mas com grande área isquêmica.
- Angina incapacitante, com qualquer número de artérias envolvidas, esgotadas todas as opções terapêuticas não invasivas, mesmo sendo artéria secundária, e na impossibilidade técnica de tratamento por cateter.

PROGNÓSTICO

A incidência em dois anos de IAM não fatal e morte por CI em indivíduos com apresentação clínica inicial de angina estável é de 14,3% e 5,5% em homens e 6,2% e 3,8% em mulheres, respectivamente. Entretanto, o prognóstico pode variar consideravelmente dependendo da doença clínica, funcional e anatômica.

Estão associados a um pior prognóstico os pacientes que apresentam:

- Idade avançada; angina de início recente, instável ou refratária; sintomas e sinais de insuficiência cardíaca.
- Incapacidade de realizar o estágio II do protocolo de Bruce na prova de esforço ou prova de esforço fortemente positiva (infra de ST maior ou igual a 1 mm antes de completar o estágio II, infra de ST maior ou igual a 2 mm em qualquer estágio, infra de ST por mais de 5 minutos após a interrupção do exercício, queda da PA maior do que 10 mmHg durante o exercício, surgimento de taquiarritmias ventriculares durante o exercício).
- Falhas de perfusão extensas na cintilografia de perfusão sob esforço.
- Comprometimento do tronco da coronária esquerda ou grandes áreas irrigadas pelos vasos comprometidos.
- IAM prévio com grandes áreas de necrose.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente apresenta quadro clínico compatível com angina típica. A dor torácica preenche os três critérios de classificação de angina: localização, fator desencadeante e de alívio. Considerando a classificação de angina, idade e sexo, esse paciente apresenta alta probabilidade de ter cardiopatia isquêmica (probabilidade de 86 a 94%), aumentando a probabilidade pré-teste de exames diagnósticos. O início do tratamento é recomendado mesmo sem exames adicionais. Para confirmação diagnóstica e determinação prognóstica, um exame de imagem funcional deve ser solicitado. Os exames laboratoriais (p. ex., creatinina, hemograma completo, glicemia em jejum e perfil lipídico) têm como objetivo diagnosticar fatores de risco associados, como diabetes e dislipidemia, também pesquisar causas de isquemia, como anemia e doenças que conferem pior prognóstico, como insuficiência renal e síndrome metabólica.

REFERÊNCIA

1. Canadian Cardiovascular Society [Internet]. Ottawa; CCS; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.ccs.ca/>.

LEITURAS RECOMENDADAS

Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet*. 2000;356(9241):1592-7.

Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.

Cannon CP, Lee TH. Approach to the patient with chest pain. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1353-417.

Chatterjee K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. In: Goldman L, Braunwald E, editors. *Primary cardiology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998. p. 234-56.

Cooper A, Calvert N, Skinner J, Sawyer L, Sparrow K, Timmis A, et al. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. London: NICE; 2010.

DATASUS: Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: MS; c2008 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/>.

Diamond GA. A clinical relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2 Pt 1):574-5.

Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.

Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1341-81.

Fraker TD Jr, Fihn SD, 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee, American College of Cardiology, American Heart Association, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(23):2264-74.

Furtado MV, Camargo PVS, Guimarães JF, Polanczyk CA. Cardiopatia isquêmica. In: Rosito GA, Kuchembecker R, Berwanger O, Barros E, organizadores. *Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989;80(1):87-98.

Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358(4):331-41.

Levine H. Difficult problems in the diagnosis of chest pain. *Am Heart J*. 1980;100(1):108-18.

Marwick H. Current status of stress echocardiography for the diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 1998;9(7):411-26.

Polanczyk CA, Furtado MV, Fuchs FD. Fármacos usados em cardiopatia isquêmica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editores. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 818-42.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de doença coronariana crônica angina estável. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(supl.2):7-40.

Hipertensão arterial sistêmica

Pedro Piccaro Oliveira

Eduardo Gehling Bertoldi

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 46 anos, dona de casa, procura o serviço de emergência devido à cefaleia frontocciptal de forte intensidade. Ela afirma não sentir febre ou calafrios. Também que não vai ao médico há seis anos e que, em sua última consulta, orientaram-na a retornar para que fosse feito um acompanhamento de sua pressão, porém, a paciente não seguiu a orientação por não sentir sintoma algum. Ela afirma que o único medicamento de que faz uso é o anticoncepcional oral, sem orientação médica (usa o mesmo medicamento que a irmã). Relata que o pai faleceu aos 54 anos por acidente vascular cerebral e que sua mãe teve um infarto do miocárdio aos 56 anos, sendo ambos hipertensos. Ao realizar exame físico, verificou-se que a paciente é obesa, afebril e eupneica. Constatou-se também frequência cardíaca de 85 bpm; pressão arterial de 180/100 mmHg. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 3 tempos por B4; A2 hiperfonética, sem sopros; abdome: indolor, depressível, sem massas palpáveis. No exame neurológico, não há sinal de comprometimento focal ou sinais meníngeos.

DEFINIÇÃO

Desde o início do surgimento dos métodos de aferição da pressão arterial (PA), no começo do século XX, encontrou-se uma associação clara de níveis elevados de PA com um aumento da morbimortalidade. Inicialmente, foram definidas apenas duas entidades: a hipertensão arterial sistêmica (HAS) “maligna”, com rápida progressão para morte, em meses ou anos, e níveis muito elevados de PA, e a forma “benigna”, com um curso mais lento, levando décadas para causar danos. Atualmente, há outra classificação para os níveis de PA (Tab. 4.1) e também há níveis precisos para definir indivíduos hipertensos ou não.

Qual, entretanto, é a definição de hipertensão? No gráfico da Figura 4.1, pode-se ver que a PA tem uma distribuição normal (gaussiana) na população. Nesse mesmo gráfico, observa-se um aumento progressivo do risco cardiovascular em relação aos níveis de PA sistólica e diastólica. Não há, contudo, um limite preciso que iden-

TABELA 4.1 Classificação dos níveis de PA

Classificação da PA	PA sistólica em mmHg	PA diastólica em mmHg
Normal	< 120	e < 80
Pré-hipertensão	120-139	ou 80-89
Hipertensão estágio 1	140-159	ou 90-100
Hipertensão estágio 2	≥ 160	ou ≥ 100

tifique o início do risco potencialmente grave. A definição de hipertensão, portanto, é arbitrária e epidemiológica. Pode-se resumir essa definição no excerto:

Hipertensão arterial sistêmica é o nível pressórico em que os benefícios de uma intervenção superam os riscos e os custos da não intervenção, ou seja, quando é melhor para o paciente realizar um tratamento do que não realizá-lo.

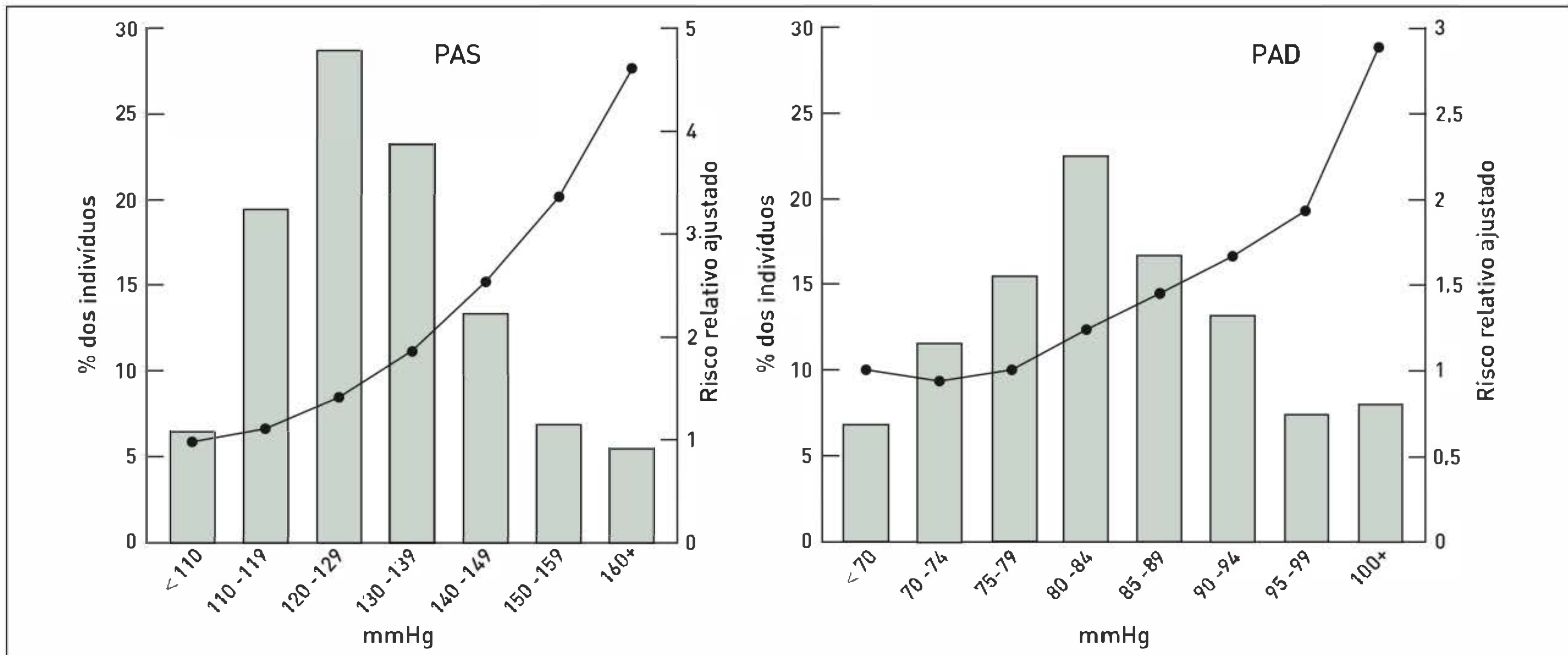


FIGURA 4.1

Risco relativo ajustado de morte por causas cardiovasculares de acordo com os níveis pressóricos. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Realizar um tratamento significa reduzir o risco das complicações, porque a HAS não causa sintomas (dores de cabeça, mal-estar, tonturas, frequentemente associados, pelos pacientes, com aumentos da PA, não apresentam correlação com os níveis pressóricos e têm a mesma incidência em hipertensos e normotensos). Devido a essa natureza assintomática, grande parte dos indivíduos hipertensos ainda não está diagnosticada.

Mesmo após o diagnóstico, o tratamento ainda é de difícil realização, sendo o maior obstáculo o comprometimento do paciente. Com a exceção de algumas causas de hipertensão secundária, que podem ser revertidas completamente (porém representam menos de 5% dos hipertensos), o diagnóstico de hipertensão implica em terapia medicamentosa diária e, na maioria das vezes, com mais de um fármaco para atingir os níveis considerados ótimos. Estima-se que para cada hipertenso tratado e com níveis adequados de PA existam dois hipertensos tratados sem atingir esses valores, e 30% de todos os hipertensos não sabe da sua condição.

SINAIS E SINTOMAS

Em geral, os pacientes com hipertensão arterial primária são assintomáticos. Vários sinais e sintomas estão presentes nos com hipertensão secundária. Por exemplo, pacientes com diagnóstico de feocromocitoma podem apresentar aumentos paroxísticos da pressão arterial acompanhados de sudorese, palpitações, ansiedade e cefaleia.

Em pacientes, com coarctação da aorta, os pulsos são muito diminuídos ou ausentes nos membros inferiores.

PATOGÊNESE

Existem dois principais tipos de hipertensão: a primária ou essencial (que corresponde a mais de 90% dos pacientes), em que não é possível definir a etiologia, e a secundária, em que há uma causa conhecida (p. ex., estenose da artéria renal). A seguir, discute-se um pouco sobre cada uma delas, mas antes é preciso rever a fisiologia do sistema circulatório.

Fisiologia do sistema circulatório

Em qualquer sistema constituído de uma bomba e um circuito fechado de tubos, como o coração e os vasos, a pressão é proporcional à quantidade de fluido impulsionado pelos tubos multiplicado pela resistência gerada por esses tubos.

$$\text{Pressão} = \text{Fluxo} \times \text{Resistência}$$

No sistema cardiovascular, isso se transforma em:

$$\text{Pressão} = \text{Débito cardíaco} \times \text{Resistência}$$

O débito cardíaco pode ser alterado por diversos fatores, porém os dois principais são a frequência cardíaca e o volume intravascular. O volume intravascular, se analisado a longo prazo, é fundamentalmente regulado pelo rim, e vários sistemas estão envolvidos no processo, sendo um dos mais importantes o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Observando a Figura 4.2, é possível notar a acentuada queda da PA no nível das arteríolas. Isso ocorre devido ao fato de elas serem o ponto de maior resistência do sistema vascular por seu diâmetro e proporção de camada muscular 2,7.

O tônus arteriolar é influenciado por dezenas de substâncias, tanto locais quanto sistêmicas, além de uma extensa inervação do sistema autônomo, principalmente do simpático. Nas últimas décadas, constatou-se que o endotélio, que recobre todo o sistema circulatório, é muito mais do que uma camada de células de revestimento. Ele passou a ser considerado um órgão cujo adequado funcionamento é de vital importância, realizando, entre outras funções, a interpretação de sinais na circulação e dos tecidos e a produção de substâncias (p. ex., óxido nítrico, endotelinas), com fortes influências na regulação do sistema circulatório.

Tanto o componente sistólico quanto o diastólico da PA aumentam com a idade; porém, por volta dos 70 anos, ocorre uma progressiva diminuição da pressão diastólica, enquanto a sistólica continua a aumentar na média da população, elevando, assim, a pressão de pulso (PA sistólica – a PA diastólica). A melhor explicação para esse fenômeno é a rigidez arterial, consequência da idade avançada. Com a perda da elasticidade, a rede arterial deixa de “acomodar” o volume sanguíneo na sístole, resultando no aumento da pressão sistólica. A diminuição da elasticidade também reduz a impulsão de sangue pelo retorno elástico na diástole, reduzindo a pressão diastólica.

■ Patogênese da HAS primária

O conceito atual de hipertensão primária provavelmente engloba um grande número de diferentes doenças, com múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Fatores ambientais e diversos genes diferentes interagem para o início e a manutenção da pressão arterial elevada. A HAS é mais comum e mais grave em negros, possivelmente devido a fatores genéticos, porém fatores ambientais podem coexistir.

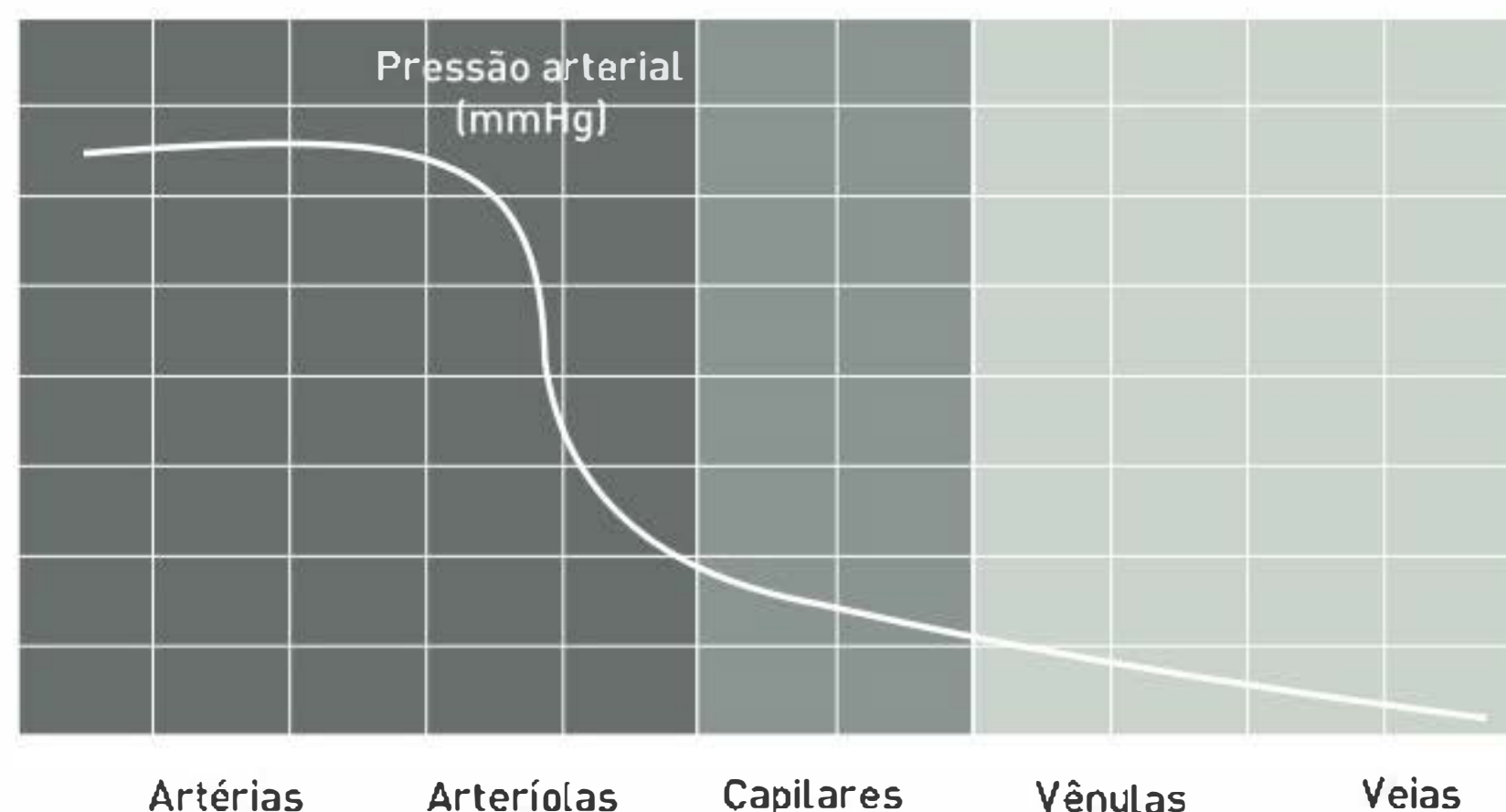


FIGURA 4.2
Nível pressórico ao longo do sistema circulatório.

A contribuição genética em toda a população está estimada em 30 a 60%. Contudo, fatores ambientais são essenciais: em populações que ingerem menos de 50 mmol/dia de sódio, por exemplo, praticamente não há hipertensão. Com base nesses dados, Harrap postulou que a pressão média da população é determinada pelo ambiente, mas a posição da pressão arterial do indivíduo dentro da distribuição normal da população é decidida principalmente pelos genes.¹

Alguns indivíduos parecem ter um tônus simpático aumentado. Outros, sensíveis ao sal, sofrem alterações da PA mais pronunciadas com mudanças na ingestão de sódio. Algumas irregularidades no sistema renina-angiotensina-aldosterona e pequenas anormalidades no parênquima renal também são sugeridas em algumas teorias. Todas essas alterações podem implicar o desencadeamento da hipertensão, contudo, independentemente de como a hipertensão começa, o aumento da resistência periférica torna-se o principal fator hemodinâmico na manutenção da hipertensão sustentada.

Por meio do processo de autorregulação, que busca manter o fluxo capilar constante, um pequeno aumento da PA, quando sustentado por tempo suficiente, leva à hipertrofia das arteríolas e ao aumento da resistência periférica. Esse fato desencadeia um aumento da PA por si, funcionando como um sistema de retroalimentação positivo. Observe a Figura 4.3.

Esse sistema pode funcionar até que, mesmo cessando o evento inicial, o aumento continue como um ciclo vicioso. Por exemplo, se o evento inicial foi um tônus simpático elevado, que aumentou a PA, após alguns anos, esse aumento ocasionará hipertrofia nas arteríolas, que, por si só, aumentarão a pressão sistêmica. Esse aumento, cada vez mais em decorrência do aumento da resistência das arteríolas, continuará até o ponto em que haverá a inibição do hipertônus simpático, deixando-o nos níveis normais. Um examinador, nesse momento, será incapaz de concluir que o tônus simpático foi o responsável pelo início do processo. Assim, o evento inicial pode estar falsamente normalizado no momento do diagnóstico da hipertensão.

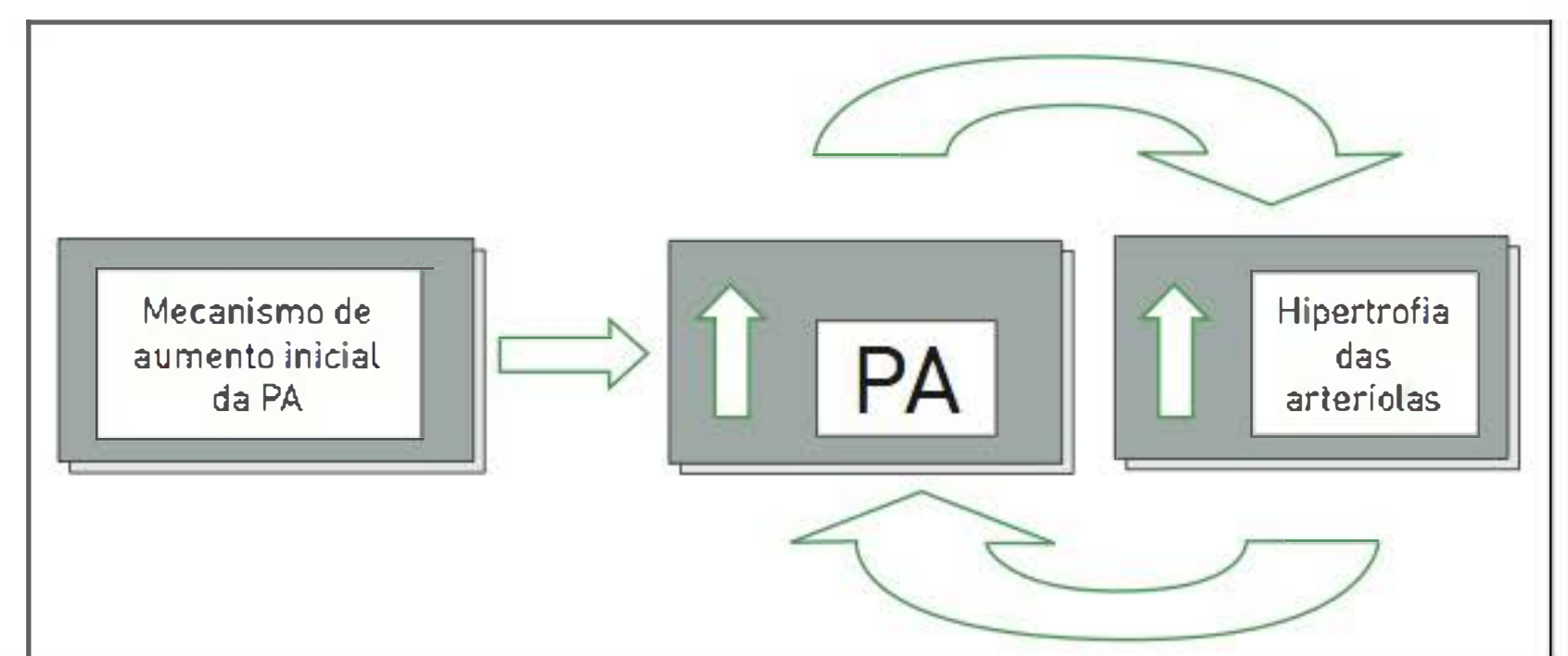


FIGURA 4.2
Hipótese de retroalimentação positiva na gênese e na manutenção da hipertensão.

■ Principais etiologias de HAS secundária

Apesar de nove a cada dez hipertensos serem diagnosticados com HAS primária, existem diversas condições conhecidas que podem causar hipertensão. A seguir, tem-se as principais etiologias de HAS secundária:

Doença primária do rim. A hipertensão é comum em pacientes com nefropatia crônica e aguda. É a causa mais frequente de hipertensão secundária, ocorrendo em 2 a 5% de todos os hipertensos.

Hipertensão renovascular. A estenose na artéria renal ocorre em 1% dos hipertensos adultos. A redução na perfusão renal em 50%, em um rim, é acompanhada pelo aumento da secreção de renina e consequentemente da angiotensina e da aldosterona. Existem dois tipos de estenose da artéria renal: por aterosclerose, mais comum em pacientes acima dos 50 anos, e displasia fibromuscular, acometendo normalmente pacientes mais jovens, podendo ocorrer desde o nascimento.

Contraceptivos orais. É a principal causa de hipertensão secundária em mulheres jovens. Na maioria das usuárias de pílulas anticoncepcionais, há um leve aumento da PA, mas apenas 5% delas atingirão níveis pressóricos superiores a 140/90 mmHg. O principal mecanismo de ação é provavelmente a retenção de sódio, induzida tanto pelo estrogênio quanto pela progesterona sintéticos.

Distúrbios da glândula suprarrenal. Todas as causas de hipertensão secundária que envolvem a glândula ou os hormônios da suprarrenal correspondem a menos de 1% dos hipertensos. A hipertensão pode ser causada devido à hiperprodução ou ao aumento da ação de mineralocorticoides do córtex da suprarrenal ou de catecolaminas da medula suprarrenal, e ela também ocorre na síndrome de Cushing (ver Capítulo Síndrome de Cushing).

Há diversas causas de aumento da produção ou ação de mineralocorticoides, e suas manifestações são: hipertensão, devido à retenção de Na^+ , acompanhada de hipocaliemia e alcalose metabólica, devido ao aumento da excreção de K^+ e H^+ induzida pela ação desses hormônios. O hiperaldosteronismo geralmente é causado por um adenoma benigno que secreta grandes quantidades de aldosterona. Existem também diversas mutações em vários pontos da síntese de hormônios do córtex da suprarrenal e nas células que estes atuam, que cursam com hiperestimulação dos receptores de mineralocorticoides.

Um tumor da medula suprarrenal, denominado feocromocitoma, pode ocasionar hipertensão pela secreção de grandes quantidades de catecolaminas. Geralmente, ocorrem aumentos paroxísticos da PA junto a outros sintomas, como sudorese, palpitações, ansiedade e cefaleia.

Coarctação da aorta. Medidas de PA acima do normal nos braços e pulsos muito diminuídos ou ausentes nos membros inferiores são os sinais clássicos desse estreitamento congênito da aorta. Ele pode ocorrer em qualquer ponto da aorta torácica ou abdominal; contudo o local mais frequente é após o local de origem da artéria subclávia esquerda. A fisiopatologia parece ser mais complicada do que uma simples obstrução. Por causar diminuição da pressão de pulso nas artérias renais, há um aumento na secreção de renina, bem como na hipertensão renovascular.

COMPLICAÇÕES

O risco aumentado de morbimortalidade é o principal fator que define a hipertensão. A Organização Mundial da Saúde (OMS)² classifica a hipertensão como principal causa evitável de morte no mundo. Os principais órgãos-alvo são o coração, o cérebro, os rins e a retina. Existem dois mecanismos básicos pelos quais a hipertensão causa dano: diretamente pela sobrecarga no sistema circulatório ou pelo processo aterosclerótico concomitante.

Cardiopatía hipertensiva. A hipertrofia ventricular esquerda é um diagnóstico comum em pacientes hipertensos e pode ou não estar associada à síndrome de insuficiência cardíaca congestiva, que é abordada no Capítulo Insuficiência cardíaca. Mesmo quando não há alteração significativa na função cardíaca, a hipertrofia ventricular é associada a uma incidência frequente de arritmias e à morte súbita.

Cardiopatía isquêmica. HAS é um dos maiores fatores de risco para IAM. A associação entre a doença aterosclerótica coronariana e a hipertrofia cardíaca, que aumenta a necessidade de O_2 , predispõe ainda mais o miocárdio à isquemia.

Doença cerebrovascular. A hipertensão é o principal fator de risco para AVC, podendo ser responsável por 50% de todas as ocorrências.

Doença renal crônica. As arteríolas aferentes renais podem sofrer um processo de esclerose hialina, perdendo a capacidade de proteger o glomérulo de pressões muito altas, ocasionando dano renal progressivo, conhecido como nefrosclerose hipertensiva. A hipertensão é uma das principais causas de insuficiência renal crônica (IRC) no Brasil. Apesar de ter um grande potencial de levar ao estágio de rim terminal, a maioria dos hipertensos com IRC morrem por IAM ou AVC antes de chegar a essa fase.

Retinopatia. Na retina de alguns hipertensos, existem áreas de infarto isquêmico e hemorragias por pequenas lesões vasculares. Essas alterações, visíveis ao fundo de olho, recebem o nome de retinopatia hipertensiva, que, quando muito grave, pode diminuir o campo visual.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HAS não pode ser feito apenas com uma medida da pressão acima de 140/90. Deve-se obter pelo menos duas medidas, em duas consultas, sendo considerada a média dos valores obtidos. Alguns pacientes apresentam a “hipertensão do jaleco branco”, ou seja, apresentam valores de PA elevados apenas quando medidos pelo médico, estando normais em outras ocasiões. Existe um aparelho eletrônico que mede e grava os níveis pressóricos em várias aferições, durante 24 horas, denominado MAPA (monitoração ambulatorial da pressão arterial), que pode ser utilizado quando o diagnóstico ou a eficácia do tratamento causam dúvida.

TRATAMENTO

Estabelecido o diagnóstico de HAS secundária, deve-se instituir o tratamento específico, que pode ser cirúrgico ou farmacológico. Para a HAS primária, existem diversas classes de anti-hipertensivos autorizados para o uso, porém apenas cinco delas são consideradas de primeira linha. Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, são os fármacos escolhidos para uso inicial por serem eficazes em quase todos os hipertensos, de fácil adesão (1 comprimido pela manhã), de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, quando administrados em doses usuais. No entanto, há algumas situações que podem influenciar a escolha do fármaco inicial para o tratamento da hipertensão, como, por exemplo, IECAs e betabloqueadores para HAS associada com insuficiência cardíaca ou após IAM, IECAs para diabéticos com evidência de dano renal inicial ou bloqueadores do cálcio para portadores de angina de peito (Tab. 4.2).

Além da terapia farmacológica, mudanças no estilo de vida devem ser sempre estimuladas desde o estágio de pré-hipertensão, no qual é a única ação recomendada. Algumas evidências mostram o quanto cada medida pode reduzir a PA (Tab. 4.3).

CASO CLÍNICO COMENTADO

Muito provavelmente, a paciente faz parte dos 90% de hipertensos com HAS primária. Após explicar a ela que

TABELA 4.2 Classificação das drogas anti-hipertensivas

Fármacos de primeira linha	Mecanismo de ação
Diuréticos (tiazídicos)	Reduzem a volemia nas primeiras 4 a 6 semanas por inibir a reabsorção renal de NaCl; porém, após esse período, a queda da PA está associada a uma redução na resistência periférica.
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)	Bloqueiam a formação da angiotensina II.
Antagonistas do receptor da angiotensina	Bloqueiam a ação da angiotensina II no receptor AT1.
Betabloqueadores	Diminuem o débito cardíaco por inibição do receptor beta 1 cardíaco.
Bloqueadores do canal de cálcio	Exercem vasodilatação e alguns diminuem o débito cardíaco por ação cronotrópica e inotrópica negativas.
Outras classes de anti-hipertensivos	
Vasodilatadores diretos (p. ex., hidralazina)	Provocam vasodilatação, porém acompanhada de taquicardia reflexa.
Inibidores adrenérgicos periféricos (p. ex., reserpina)	Impedem a secreção de noradrenalina nas terminações nervosas.
Antagonistas adrenérgicos centrais (p. ex., clonidina e metildopa)	Inibem a atividade dos núcleos simpáticos centrais.
Bloqueadores dos receptores α-adrenérgicos (p. ex., fentolamina)	Inibem a vasoconstrição provocada pelo receptor α-adrenérgico dos vasos e provocam taquicardia reflexa.
Outros diuréticos	
Poupadores de potássio (p. ex., espironolactona e amilorida)	Apresentam fraco efeito diurético, porém não aumentam a secreção de potássio como os tiazídicos.
Diréticos de alça (p. ex., furosemida)	Apresentam forte efeito diurético, podendo causar hipovolemia.

a cefaleia não tem relação com seu nível pressórico, deve-se avaliar a extensão dos danos nos órgãos-alvo com exames complementares. É preciso esclarecer os perigos da hipertensão para a paciente, estimular o acompanhamento e iniciar o tratamento com anti-hipertensivos orais, que ela deverá usar pelo resto da vida. Avaliam-se outros fatores de risco cardiovascular que coexistam (p. ex., diabetes melito [DM] e dislipidemia) e inicia-se o

TABELA 4.3 Grau de redução da PA de acordo com as medidas não farmacológicas

Modificação	Recomendação	Redução aproximada da pressão arterial sistólica
Emagrecer	Manter IMC entre 18,5 e 24,9	5-20 mmHg/10 kg perdidos
Adotar dieta DASH	Dieta rica em frutas, vegetais e produtos com pouca gordura saturada	8-14 mmHg
Redução do consumo de sódio	Consumir, no máximo, 2,4 g de sódio ou 6 g de cloreto de sódio	2-8 mmHg
Atividade física	Atividade física regular (ao menos 30 min por dia na maioria dos dias da semana)	4-9 mmHg
Consumo moderado de álcool	Não mais do que dois drinques por dia (30 mL de álcool: 2 latas de cerveja ou 2 taças de vinho)	2-4 mmHg

tratamento. Há, também, a necessidade de desaconselhar o uso de anticoncepcionais orais. Mudanças no estilo de vida, apesar de difíceis de serem cumpridas, mostram-se eficazes em reduzir a PA e precisam sempre ser estimuladas.

REFERÊNCIAS

1. Harrap SB. Hypertension: Genes versus environment. *Lancet*. 1994;344(8916):169-71.

2. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.

LEITURAS RECOMENDADAS

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121-3.

Boyle R. Meeting the challenge of cardiovascular care in the new National Health Service. *Heart*. 2004;90 Suppl 4:iv3-5.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.

Ganong W. Cardiovascular disorders: vascular disease. In: McPhee SJ, Lingappa V, Ganong W, editors. *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 300-26.

Kaplan NM. Systemic hypertension: treatment. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 955-74.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462-536.

Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.

Victor RG. Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 935-54.

Insuficiência cardíaca

*Letícia Fleck Wirth
Priscila Raupp da Rosa*

*Andréia Biolo
Luis Beck da Silva*

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 67 anos, busca atendimento ambulatorial; queixando-se de dispneia aos esforços no último ano, com piora progressiva. Ele relata que, há uma semana, acorda durante a noite devido à falta de ar e tosse, que aliviam ao sentar-se na cama. Desde então, o paciente dorme com cinco travesseiros. Queixa-se também de edema de membros inferiores e sensação de pés frios nos últimos seis meses. Afirmar sentir muita sede, porém urina pouco e predominantemente durante a noite. Ele relata ter hipertensão arterial sistêmica há cerca de 20 anos, com início do tratamento há quatro anos, quando apresentou infarto do miocárdio. Ao realizar exame, verifica-se que o paciente apresenta dispneia, mucosas hipocoradas, taquicardia, pressão arterial 160/90 mmHg, ictus palpável no 6º espaço intercostal E, na linha axilar anterior, ritmo irregular, presença de B3, sopro sistólico regurgitativo grau 3 na região apical, turgência jugular a 45º e refluxo hepatojugular. Ao realizar ausculta pulmonar, constata-se murmúrio vesicular abolido em um terço inferior do campo pulmonar direito e crepitações bilaterais. Extremidades frias e edema de membros inferiores 2+/4.

DEFINIÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é o estado fisiopatológico em que o coração não bombeia o sangue a uma taxa compatível com a demanda metabólica do organismo ou pode fazê-lo apenas com pressões de enchimento elevadas. Frequentemente é causada por um defeito na contração miocárdica, mas também pode ocorrer em situações em que o coração normal é abruptamente exposto a uma carga que excede sua capacidade.

EPIDEMIOLOGIA

A IC é o estágio final de muitas doenças cardíacas, e sua prevalência e incidência são crescentes devido ao aumento da sobrevida dos pacientes com doenças cardíacas decorrente da evolução do tratamento clínico e cirúrgico.

A IC equipara-se ao câncer e à Aids em relação ao número de mortes, causando elevados gastos com atendi-

mento de emergência e hospitalizações. Segundo dados do Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS),¹ um terço das internações por doenças cardíacas acontecem devido à IC, sendo a principal causa de internação em pacientes com mais de 60 anos.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA

■ Função sistólica do ventrículo esquerdo

A sístole ventricular fisiológica começa junto ao início da despolarização e contração e termina com o fim da contração muscular. A sístole cardiológica, por definição, é demarcada pelas bulhas cardíacas B1 (fechamento da válvula mitral) e B2 (fechamento da valva aórtica) (Fig. 5.1).

A função sistólica é um dos determinantes do desempenho cardíaco que, por sua vez, depende de quatro variáveis: pré-carga, pós-carga, contratilidade miocárdica e frequência cardíaca.

Pré-carga. O estiramento dos sarcômeros individuais regula o desempenho cardíaco e é o máximo no final da diástole. Em situações agudas, a elevação da pressão e do volume diastólico finais constituem um mecanismo fisiológico compensatório que permite o aumento do trabalho cardíaco (lei de Starling para o coração).

Pós-carga. A força contra a qual o músculo cardíaco se contrai corresponde à resistência ou à impedância vascular periférica. Pode ser avaliada pela equação de Laplace: tensão parietal é o produto da pressão pelo raio da cavidade.

Contratilidade. A capacidade intrínseca do músculo cardíaco de gerar força e encurtar suas fibras manifesta-se pela taxa de aumento da pressão (ou encurtamento) a partir de uma dada pré-carga. Ela é modulada normalmente por mecanismos neuro-humorais e pode ser avaliada por medidas como volume sistólico, fração de ejeção e taxa de aumento da pressão durante contração isovolumétrica.

Função diastólica do ventrículo esquerdo

A diástole inicia-se com o fechamento da valva aórtica e termina com o fechamento da valva mitral e início da sístole ventricular. Ela é composta por quatro fases: relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, diástase e contração atrial (Fig. 5.1).

A função diastólica do ventrículo esquerdo é determinada por relaxamento ventricular (um processo que consome energia), enchimento da cavidade, propriedades elásticas passivas do ventrículo e frequência cardíaca. Esta tem importância fundamental, uma vez que seu aumento reduz desproporcionalmente o tempo de enchimento diastólico. A disfunção diastólica é caracterizada por aumento das pressões de enchimento, resultando em dispneia, inicialmente na realização de esforços, podendo tornar-se progressiva até quadros de insuficiência cardíaca diastólica.

O padrão-ouro para a avaliação de função diastólica ainda é o cateterismo cardíaco. O ecocardiograma com Doppler colorido permite avaliação confiável da função diastólica. A ressonância nuclear magnética, a ventriculografia radioisotópica e a tomografia computadorizada também podem ser empregadas com a mesma finalidade.

Função ventricular direita

O ventrículo direito ejeta o sangue para um território de baixa resistência, o leito vascular pulmonar, por

isso apresenta paredes mais finas do que o ventrículo esquerdo. Na sobrecarga de volume, ocorre dilatação da cavidade, alteração de sua forma para uma figura mais esférica e possível perda de complacência. Já na sobrecarga de pressão, há hipertrofia progressiva, dilatação, perda de função contrátil e regurgitação tricúspide secundária. A disfunção ventricular direita pode resultar em insuficiência cardíaca direita e baixo débito, apesar de a função ventricular esquerda estar preservada.

PATOGÊNESE

Mecanismos adaptativos a curto prazo

O principal desses mecanismos é o de Frank-Starling: quanto mais o miocárdio for distendido, maior é a força de contração de suas fibras. A seguir, tem-se a opção dos mecanismos de ativação do sistema nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona, que aumentam a contratilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Por fim, o remodelamento miocárdico promove elevação da massa ventricular contrátil. Entretanto, essas adaptações fisiológicas têm limitada capacidade de sustentar a função cardíaca e, a longo prazo, tornam-se mal-adaptativas.

Nos estágios mais iniciais da doença, a pressão arterial mantém-se, e a resistência vascular periférica eleva-se. Além disso, o tônus adrenérgico persistentemente aumentado desencadeia um processo de *down regulation* dos receptores e, por isso, o débito cardíaco não aumenta como esperado durante o esforço. Há acentuada elevação da pressão diastólica final e, por consequência, da pressão capilar pulmonar, responsável pela dispneia e pela limitação na realização de esforço físico. A vasoconstrição periférica ocorre via sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona e endotelina em uma tentativa de manter a perfusão cerebral e miocárdica. Essa redistribuição de fluxo tem como consequências a hipoperfusão renal (p. ex., uremia, retenção de sódio), muscular periférica (p. ex., metabolismo anaeróbio, acidose láctica, fadiga), hepatite isquêmica e isquemia mesentérica.

REMODELAMENTO CARDÍACO CRÔNICO

A espessura e a forma da cavidade cardíaca alteram-se, mantendo o estresse parietal inalterado. O padrão de remodelamento é diferente dependendo da sobrecarga hemodinâmica (Fig. 5.2). Entretanto, se esse processo é insuficiente ou a demanda segue aumentando, começa a fase de exaustão, com lise celular de miócitos e substituição por tecido fibrótico. Há também estímulo à apoptose por meio de catecolaminas (receptores beta), angiotensina

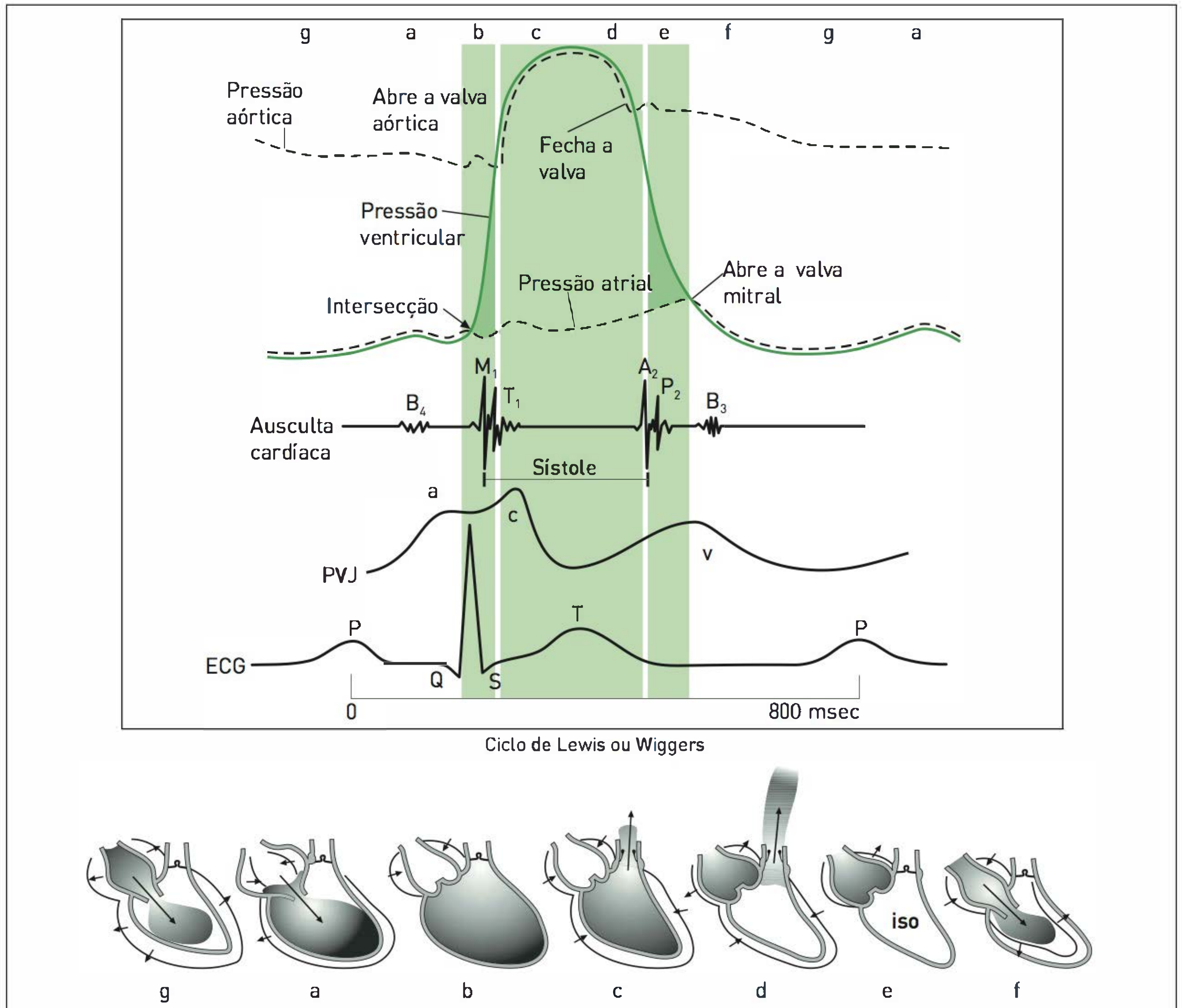


FIGURA 5.1

Os eventos mecânicos do ciclo cardíaco. O fechamento da valva mitral ocorre depois do ponto de intersecção da pressão atrial e ventricular no início da sístole. A duração do ciclo é de 800 ms, considerando a FC de 75 bpm. A2, fechamento da valva aórtica, componente áortico de B2 – A abertura da valva áortica normalmente é inaudível. ECG, eletrocardiograma; PVJ, pressão venosa jugular; M1, componente mitral de B1 no fechamento da valva mitral – A abertura da valva mitral pode ser audível na estenose mitral, como um estalido de abertura. P2, componente pulmonar de B2 – fechamento da valva pulmonar. B3, terceira bulha; B4, quarta bulha; T1, fechamento da valva tricúspide, segundo componente da primeira bulha cardíaca; a, onda produzida pela contração do átrio direito; c, onda carotídea durante a fase de ejeção rápida do ventrículo esquerdo; v, onda de retorno venoso devido à pressão causada pelo fechamento da valva tricúspide.

Fonte: Modificada de Libby e colaboradores.²

II, radicais livres do oxigênio, NO, citocinas inflamatórias e estresse mecânico.

■ Transição para insuficiência cardíaca

O aumento do consumo energético e a hipertrofia mal-adaptativa causam desestabilidade na oferta-demanda

e redução da contratilidade miocárdica intrínseca (independentemente de pré e pós-carga). O débito cardíaco e o volume sistólico mantêm-se em repouso, mas a capacidade de elevá-los mesmo com a realização de esforço está reduzida. Com a diminuição progressiva da contratilidade, a insuficiência cardíaca torna-se clinicamente manifesta.

Ajustes neuro-humorais

- A ativação do **sistema nervoso simpático** é a marca da IC e os níveis séricos de noradrenalina elevados, em repouso, são preditores de mortalidade. Há também aumento do cálcio intracelular, promovendo tanto a contração quanto o relaxamento do miócito, resultando em um alto gasto energético. O uso de betabloqueadores pode reverter essa condição e restaurar a resposta contrátil ao estímulo catecolaminérgico.
- O estado de baixo débito também ativa o **sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)**, que atua em conjunto ao sistema nervoso simpático para

manter a pressão arterial e reter sódio e água (Fig. 5.3). Tônus adrenérgico aumentado, diminuição do fluxo sanguíneo renal, uso de diuréticos e restrição de sódio são estímulos para a produção de renina. A angiotensina II é um potente vasoconstritor periférico. Ela aumenta a liberação de noradrenalina, pelo sistema nervoso simpático, e de aldosterona, pela suprarrenal. Além de seu efeito renal de retenção de sódio, a aldosterona causa também hipertrofia e fibrose miocárdicas, redução da complacência vascular e disfunção diastólica.

- Outro hormônio importante é a **arginina vasopressina (AVP)**, que regula a osmolaridade plasmática por meio da depuração de água livre.

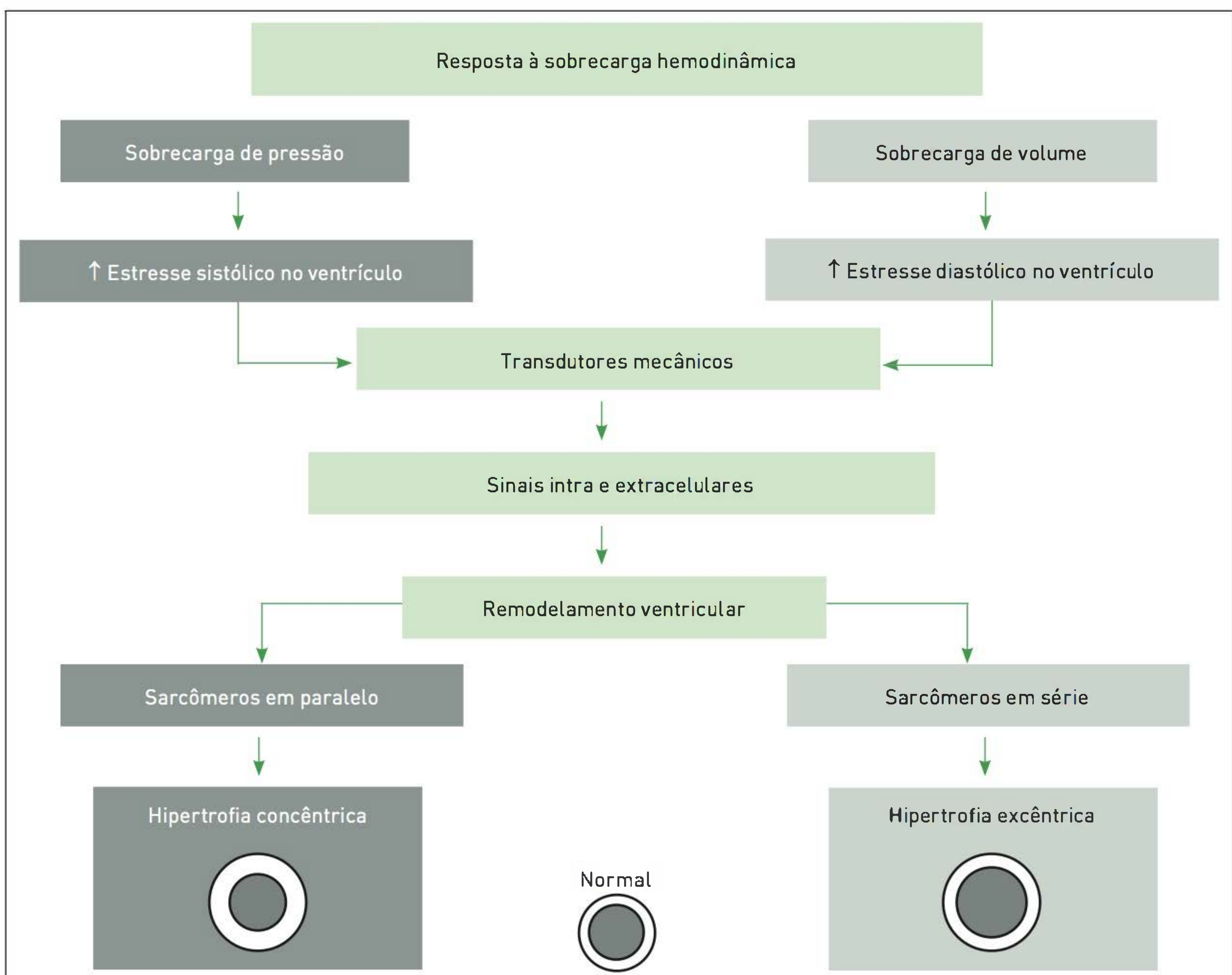


FIGURA 5.5

A resposta morfológica à sobrecarga hemodinâmica depende da natureza do estímulo. Quando a sobrecarga ocorre predominantemente devido a um aumento na pressão (p. ex., HAS, estenose aórtica), a elevação do estresse sistólico exercido na parede do ventrículo resulta na proliferação de sarcômeros em paralelo, com aumento em amplitude de miócitos, desencadeando hipertrofia concêntrica do ventrículo. Quando a sobrecarga ocorre predominantemente devido a um aumento de volume no ventrículo, a elevação do estresse diastólico exercido na parede do ventrículo leva à proliferação em série dos sarcômeros, com aumento longitudinal de miócitos, resultando em hipertrofia ventricular excêntrica.

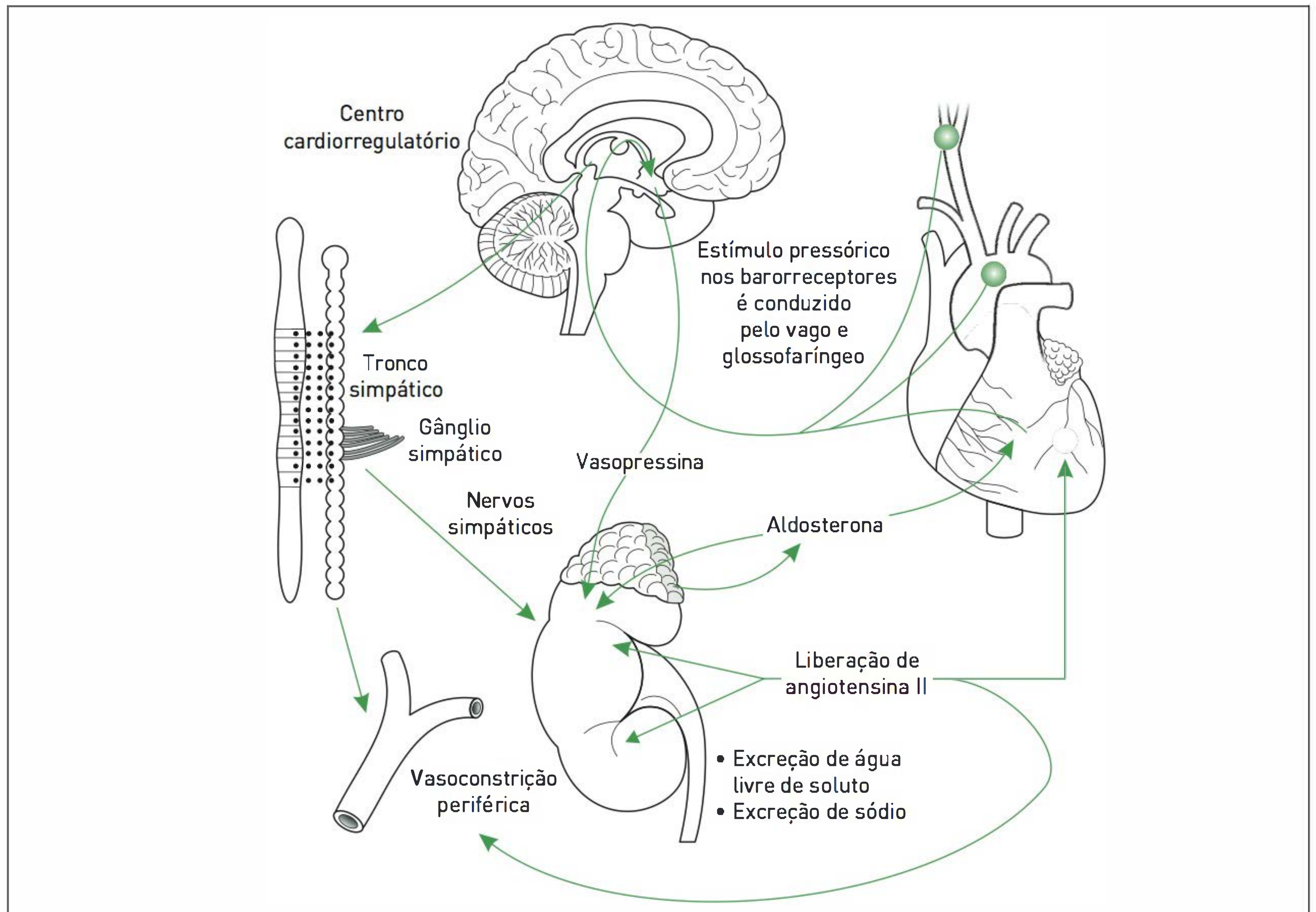


FIGURA 5.3

A carga pressórica exercida sobre os barorreceptores (no ventrículo esquerdo, seio carotídeo e arco aórtico) gera sinais aferentes que estimulam centros cardiorregulatórios no cérebro, resultando na ativação do sistema nervoso simpático (SNS). O SNS parece ser o primeiro a integrar a resposta vasoconstritora neuro-humoral à sobrecarga arterial e estimula a liberação de arginina vasopressina. Ativação simpática e angiotensina II causam vasoconstrição renal e periférica. A angiotensina II estimula a liberação de aldosterona pela glândula suprarrenal. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e a excreção de potássio e pode também ter efeito cardíaco direto.

Fonte: Modificada de Libby e colaboradores.²

- Os **peptídeos natriuréticos A (ANP) e B (BNP)** são armazenados no átrio direito e no miocárdio ventricular, respectivamente, e são liberados em resposta ao aumento das pressões de enchimento. Eles provocam natriurese e vasodilatação em oposição à ação do sistema nervoso simpático e do RAAS. Como os níveis de BNP são pouco afetados pela pressão no átrio direito, este é um marcador mais fidedigno da doença ventricular. Ele é útil no diagnóstico diferencial de causas de dispneia e apresenta valor prognóstico na insuficiência cardíaca crônica e após síndrome coronariana aguda.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DIASTÓLICA

Cerca de um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) apresentam predominante-

mente insuficiência cardíaca diastólica, definida por sintomas de insuficiência cardíaca congestiva e com função sistólica normal. O relaxamento miocárdico é um processo dinâmico que gasta energia e depende da complacência ventricular. A rigidez miocárdica desenvolve-se em situações de hipertrofia, aumento da espessura parietal (p. ex., processos infiltrativos), alterações na matriz extracelular (p. ex., colágeno) ou por compressão extrínseca (p. ex., tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva).

ETIOLOGIA

■ Causas e fatores precipitantes

As causas da IC são as alterações estruturais (congenitas ou adquiridas) que afetam os vasos periféricos, coronárias, pericárdio, miocárdio ou valvas cardíacas e

desencadeiam sobrecarga hemodinâmica, estresse miocárdico e insuficiência coronariana. Nos países desenvolvidos, a doença arterial coronariana é a causa isolada mais frequente de IC. História clínica de hipertensão é comum, mas raramente é causa isolada. Cardiopatia reumática com disfunção valvular e doença de Chagas continuam sendo causas importantes nos países em desenvolvimento.

Os principais fatores precipitantes estão apresentados no Quadro 5.1.

A classificação desenvolvida pela New York Heart Association³ divide os pacientes em quatro classes funcionais:

- I Sem dispneia para atividades corriqueiras do dia a dia;
- II Dispneia para atividades corriqueiras;
- III Dispneia na realização de pequenos esforços;
- IV Sintomas em repouso e limitação na realização de mínimos esforços.

SINAIS E SINTOMAS

A **dispneia** é um dos sintomas principais na ICC, marca congestão venocapilar pulmonar e piora progressivamente com a evolução da doença. Inicia com a realização de esforços, com limiares menores à medida que a doença avança. A **ortopneia** aparece quando o paciente deita e é aliviada com a elevação da cabeceira da cama. O volume

sagúíneo intratorácico aumenta na posição horizontal, e o ventrículo esquerdo não é capaz de bombear esse volume extra de sangue, causando aumento de pressão venosa e capilar pulmonar. Ocorre tosse não produtiva por congestão pulmonar. Ataques súbitos de dispneia paroxística acontecem à noite, ao acordar o paciente, e podem estar associados a padrão respiratório tipo Cheyne-Stokes. O broncoespasmo, causado por edema pulmonar e congestão da mucosa brônquica, é um fator complicador.

A **limitação da capacidade funcional** é consequência de mecanismos centrais (dispneia, congestão pulmonar, falha em aumentar o débito cardíaco no esforço) e periféricos (vasoconstrição periférica, alterações do metabolismo muscular, descondicionamento da musculatura esquelética e respiratória, anemia).

Outros sintomas são fraqueza e fadiga relacionadas à má perfusão do músculo esquelético, noctúria (diminuição da vasoconstrição renal à noite) e oligúria (ICC avançada), sintomas de hipoxemia cerebral em idosos.

Quanto aos **sintomas de IC direita**, a dispneia não é proeminente, pois, em geral, não há congestão pulmonar. Dor abdominal, ascite, anorexia, náuseas e constipação ocorrem devido à congestão hepática e do trato gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO

Exame físico

ICC grave com baixo débito. São indicadores dessa condição: pressão de pulso diminuída, taquicardia e hipotensão. Extremidades frias e cianóticas aparecem devido ao aumento do tônus adrenérgico.

Sinais de congestão. Crepitações em bases pulmonares indicam edema alveolar. O derrame pleural é consequência de elevação da pressão capilar pulmonar ou sistêmica (a drenagem pleural ocorre tanto para a circulação pulmonar como para a sistêmica). Ele é localizado bilateralmente ou à direita. Há aumento da pressão venosa central (PVC acima de 10 cm de H₂O ou 4 cm acima do ângulo esternal, com o paciente a 45°). Refluxo abdominogugular (PVC acima de 3 cm de H₂O, com compressão do epigastro sustentada por um minuto) indica congestão abdominal e insuficiência ventricular direita. Com frequência, há hepatomegalia antes do desenvolvimento de edema periférico. A ascite é resultado da hipertensão venosa hepática e peritoneal. O edema periférico reflete hipervolemia.

O galope protodiastólico (**B3**) ocorre raramente em indivíduos normais após os 40 anos de idade. Ele é um preditor de morte ou hospitalização por ICC. Acentuação

QUADRO 5.1 Fatores precipitantes de descompensação de insuficiência cardíaca

- Adesão inadequada ao tratamento medicamentoso
- Ingesta excessiva de sal e água
- Arritmias
- Isquemia ou infarto do miocárdio
- Infecções sistêmicas
- Miocardites
- Embolia pulmonar
- Estresse físico ou emocional
- Descompensação de doença crônica não cardíaca
- Drogas que deprimem a função ventricular ou retêm sódio
- Toxinas cardíacas (p. ex., álcool, cocaína)
- Estados hiperdinâmicos (p. ex., gestação, anemia)
- Progressão da doença de base
- Falência dos mecanismos compensatórios

de B2 e sopro sistólico por insuficiência tricúspide ou mitral funcional são outros achados à ausculta e podem desaparecer com tratamento.

Pulsus alternans, ou seja, um pulso arterial forte que é alternado com um fraco, enquanto o paciente mantém ritmo cardíaco regular, acontece na disfunção ventricular sistólica, em geral acompanhado de B3. Esse tipo de pulso indica doença miocárdica avançada e pode desaparecer com tratamento. Ele é mais audível em ortostatismo e continua presente durante a taquicardia.

Outros achados sistêmicos inespecíficos são os seguintes: febre baixa devido à vasoconstrição sistêmica, caquexia cardíaca (particularmente a IC direita) e respiração de Cheyne-Stokes (aumento do tempo circulatório do pulmão ao cérebro) em até 40% dos pacientes, em geral, com ICC avançada.

Os critérios de Framingham, utilizados para diagnosticar IC, estão listados no Quadro 5.2.

QUADRO 5.2 Critérios de Framingham para diagnóstico de insuficiência cardíaca

Critérios maiores

- Dispneia paroxística noturna
- Distensão das veias do pescoço – turgência jugular
- Estertores pulmonares
- Cardiomegalia ao raio X de tórax
- Edema pulmonar agudo
- Terceira bulha
- Pressão venosa central aumentada > 16 cm H₂O
- Tempo de circulação ≥ 25 s
- Refluxo hepatojugular
- Edema pulmonar, congestão visceral ou cardiomegalia na autópsia
- Perda de peso ≥ 4,5 kg, em 5 dias, em resposta ao tratamento da IC

Critérios menores

- Edema bilateral de membros inferiores
- Tosse noturna
- Dispneia na realização de atividades habituais
- Hepatomegalia
- Derrame pleural
- Redução da capacidade vital em 1/3 do valor máximo alcançado
- Taquicardia (FC > 120 bpm)

Para o diagnóstico da IC, é necessária a presença de dois critérios maiores e um menor ou um critério maior e dois menores.

Exames complementares

Nos exames complementares pode-se evidenciar hiponatremia dilucional com hipervolemia. O potássio é geralmente normal, mas pode ser baixo quando há uso intenso de diuréticos. Podemos observar hipercaliemia na ICC grave por hipoperfusão renal e uso concomitante de inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECAs] e antagonista da aldosterona.

São comuns alterações na função renal, como proteinúria, urina concentrada, elevação de ureia e creatinina (redução da perfusão renal e da filtração glomerular, desequilíbrio entre hormônios vasodilatadores e vasoconstritores). Em pacientes com IC avançada, a *síndrome cardiorrenal* pode ser exacerbada pelo uso de IECAs, antagonistas dos receptores da AII e anti-inflamatórios não esteroides.

Congestão hepática e cirrose cardíaca estão associadas a aumentos de transaminases, desidrogenase láctica (LDH), fosfatase alcalina, bilirrubina direta e indireta (com ou sem icterícia) e tempo de protrombina.

A anemia é uma alteração comum e ocorre devido a diversos mecanismos, como hemodiluição, deficiência de Fe, supressão da medula óssea, por citocinas inflamatórias ou IECA, e insuficiência renal crônica.

O peptídeo natriurético atrial (BNP) é um neuro-hormônio formado nos ventrículos devido ao estiramento dos miócitos. Esse hormônio e suas frações (NT-pro-BNP) apresentam alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de IC, sendo ferramentas úteis na diferenciação da origem da dispneia (pulmonar ou cardiogênica).

Raio X de tórax. Índice cardiotorácico aumentado e alto volume cardíaco no raio X frontal indicam, com alta especificidade, mas baixa sensibilidade, elevação do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (Fig. 5.4). Com aumento da pressão diastólica final e da pressão capilar pulmonar, é possível verificar edema intersticial e perivascular, inicialmente nas bases, onde a pressão hidrostática é maior. À medida que a pressão capilar aumenta, os vasos basais são comprimidos, ocorre equalização do fluxo e posterior redistribuição para os ápices. O edema intersticial pode ser interlobular (linhas B de Kerley), perivascular ou subpleural. Em pacientes crônicos, pressões mais altas podem ser acomodadas com menos sinais clínicos e radiológicos de congestão, devido ao aumento compensatório da drenagem linfática.



FIGURA 5.5
Tamanho do coração globalmente aumentado. Índice cardiorádico aumentado.

Ecocardiograma. A ecocardiografia é um exame muito utilizado na avaliação de IC. Tem papel fundamental na busca etiológica da IC por quantificar valvopatias, massa ventricular, tamanho das câmaras cardíacas e avaliar a gravidade da disfunção sistólica e/ou diastólica e perfil hemodinâmico.

Eletrocardiograma. Raramente é normal na IC, podendo apresentar desvio do eixo, sobrecarga das câmaras, principalmente do ventrículo e do átrio esquerdo, entre outros achados. Pode ser útil na avaliação etiológica e na definição de tratamentos a serem administrados.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A IC é uma doença progressiva, e o paciente pode estar em diferentes estágios no momento da avaliação

(Tab. 5.1). A mortalidade global em cinco anos, nessa doença, é de cerca de 50%. Em um ano, nos casos avançados, pode chegar a 75%. Mais de 90% das mortes ocorrem devido a causas cardíacas (progressão da doença ou morte súbita).

Estão associados a aumento de mortalidade na insuficiência cardíaca os seguintes fatores: sexo masculino, cardiopatia isquêmica como causa, presença de B3, aumento de pressão venosa jugular, diminuição de pulso e de pressão arterial sistólica, classe funcional (NYHA³) pior e baixa capacidade funcional (VO₂ máx.). Outros preditores de mortalidade incluem comorbidades (diabetes, insuficiência renal crônica), respiração de Cheyne-Stokes, apneia do sono, caquexia cardíaca e depressão. Arritmias ventriculares, bloqueio de ramo esquerdo e fibrilação atrial também são preditores de mortalidade e morte súbita.

TRATAMENTO

O tratamento da IC tem dois objetivos principais: a melhora sintomática e a redução da progressão da doença e da mortalidade. Medidas não farmacológicas, como controle da ingesta hidrossalina, são adjuvantes no manejo da insuficiência cardíaca crônica.

As diversas classes de medicações utilizadas têm objetivos diferentes e atuações complementares, e o estágio da doença e a classe funcional auxiliam na escolha terapêutica (Fig. 5.5). Os IECAs são indicados para todas as classes funcionais e para pacientes com disfunção ventricular assintomática. Foram os primeiros fármacos a mostrar redução da mortalidade por desacelerar o processo de remodelamento cardíaco. Os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) são uma alternativa aos IECAs. Os betabloqueadores são prescritos para pacientes sintomáticos. Eles reduzem a morbimortalidade, mas não devem ser usados por pacientes com grave descompensação e que não faziam uso prévio. A espironolactona

TABELA 5.1 Estágios de insuficiência cardíaca crônica em adultos	
Estágios da IC	Descrição
A Paciente de alto risco	Pacientes com alto risco de desenvolver IC devido à presença de condições clínicas associadas ao desenvolvimento dessa enfermidade. Tais pacientes não apresentam nenhuma alteração funcional ou estrutural do pericárdio, miocárdio ou de valvas cardíacas e nunca apresentaram sinais ou sintomas de IC.
B Disfunção ventricular assintomática	Pacientes que já desenvolveram cardiopatia estrutural sabidamente associada à IC, mas que nunca exibiram sinais ou sintomas de IC.
C IC sintomática	Pacientes com sintomas prévios ou presentes de IC associados à cardiopatia estrutural subjacente.
D IC refratária	Pacientes com cardiopatia estrutural e sintomas acentuados de IC em repouso, apesar da terapia clínica máxima, e que requerem intervenções especializadas.

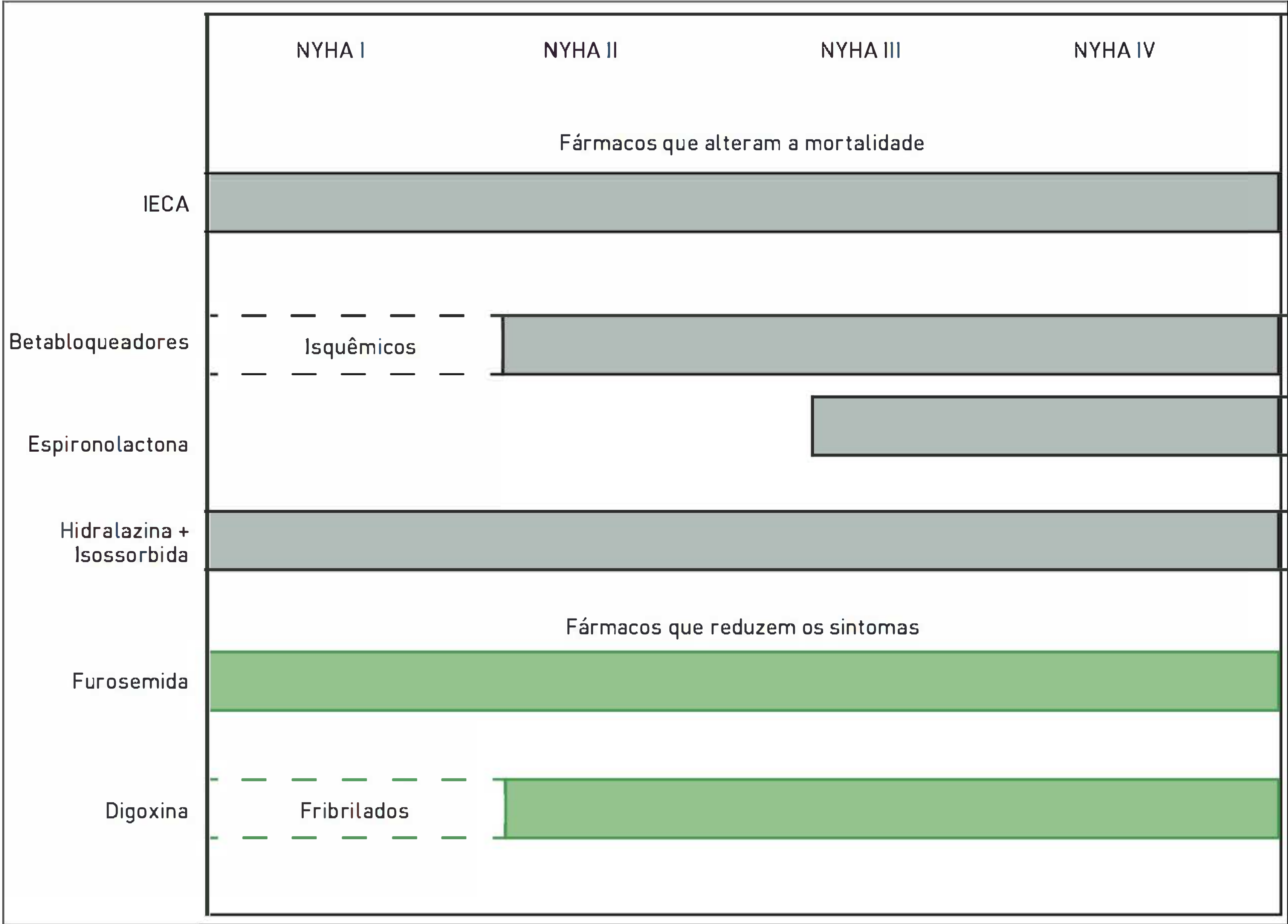


FIGURA 5.5
Esquema para uso de medicamentos de acordo com a classe funcional do paciente na insuficiência cardíaca crônica.

deve ser utilizada em pacientes com classe funcional III e IV e que não tenham contraindicações a esse medicamento. Diuréticos e digoxina são fármacos que reduzem sintomas e hospitalizações e devem ser prescritos para pacientes sintomáticos. Pacientes em classe IV da NYHA necessitam de internação hospitalar para iniciar procedimento terapêutico intravenoso. Casos refratários ao tratamento medicamentoso são avaliados para o uso de dispositivos e para a indicação de transplante cardíaco. O implante combinado de CDI (cardiodesfibrilador implantável) e ressincronizador diminui as chances de mortalidade em pacientes com miocardiopatia dilatada de causa isquêmica ou não isquêmica com disfunção ventricular grave.

CASO CLÍNICO COMENTADO

No caso clínico deste capítulo, o paciente apresenta IC de provável etiologia isquêmica e/ou cardiopatia hi-

pertensiva em fase dilatada (pós-remodelamento mal-adaptativo). Ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) são exames complementares que podem auxiliar nesse diagnóstico. Raio X de tórax e exames laboratoriais de função renal e dosagem de eletrólitos são úteis sobretudo na prescrição de medicamento no manejo agudo da descompensação.

No exame físico, o paciente apresenta sinais de IC crônica (cardiomegalia) gravemente descompensada, com evidência de congestão pulmonar e baixo débito (disfunção de ventrículo esquerdo), congestão sistêmica e ativação adrenérgica.

Um esquema terapêutico inicial para esse paciente consiste no uso de diurético intravenoso e vasodilatadores, objetivando balanço hídrico negativo, euvolemia e melhora do débito cardíaco. Após compensação inicial adequada, a próxima etapa é a introdução gradual de fármacos que possibilitem a melhora da sobrevida, como IECAs (caso já não tenham sido usados inicialmente), betabloqueadores e espironolactona.

REFERÊNCIAS

1. DATASUS: Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: MS; 2008 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/>.
2. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
3. Heart Failure Society of America [Internet]. NYHA classification: the stages of heart failure. Saint Paul: HFSA, 2011 [capturado em 28 set. 2012]. Disponível em: http://www.abouthf.org/questions_stages.htm.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamaño AG, Clausell N, Moreira MCV, et al. I Diretriz Latino Americana para avaliação para avaliação

e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. Arq Bras Cardiol. 2005;85 Supl. 3:1-48.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2001;38(7):2101-13.

Nohria A, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. JAMA. 2002;287(5):628-40.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento de insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2002;79 Supl.4:1-30.

Miocardopatias

Andréia Biolo

Jordana de Fraga Guimarães

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 33 anos, procura atendimento ambulatorial queixando-se de dispneia e desconforto precordial. Relata que há dois a três anos apresenta dificuldade progressiva para realização das suas atividades diárias devido à falta de fôlego e à fadiga. O desconforto torácico não está relacionado aos esforços. Nos últimos meses, é frequente a ocorrência de edema de membros inferiores no fim do dia. Ao realizar exame, o paciente evidencia crepitanes finos discretos em campos pulmonares inferiores; *ictus* propulsivo no quinto espaço intercostal com a linha axilar anterior, B1 hipofonéticas, sopro pansistólico 2+/6 em área de ventrículo esquerdo e com irradiação para a axila; fígado palpável no rebordo intercostal direito de contornos regulares; membros inferiores com pulsos palpáveis, simétricos, edema de 2+/4. Afirma não ser tabagista, nem alcoolista e não apresentar outras doenças.

As miocardopatias consistem em um grupo heterogêneo de doenças, do ponto de vista fisiopatológico, que afetam primeiramente o miocárdio e não resultam de alterações de outras estruturas do sistema cardiovascular.

De acordo com a etiologia, todas as três formas podem apresentar origem desconhecida (idiopática) ou resultar de fatores genéticos; estas são as *miocardopatias primárias*. Em casos em que há decorrência de doença de causa conhecida ou associação com doenças em outros sistemas, elas são denominadas *miocardopatias secundárias*.

A doença das valvas cardíacas, a hipertensão arterial sistêmica, a doença cardíaca congênita e a doença arterosclerótica podem resultar em alterações significativas no músculo cardíaco, as quais, entretanto, são secundárias a essas condições, não sendo consideradas miocardopatias primárias.

De acordo com os padrões funcionais, as miocardopatias podem ser classificadas da seguinte maneira:

- miocardiopatia dilatada;
- miocardiopatia hipertrófica;
- miocardiopatia restritiva.

A seguir, essas três condições são abordadas separadamente, pois apresentam peculiaridades. É importante, no entanto, ressaltar um ponto em comum entre elas: o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) é frequente e constitui a manifestação principal das miocardopatias.

MIOCARDIOPATIA DILATADA

Definição

A miocardiopatia dilatada (MCD) caracteriza-se por **dilatação das câmaras cardíacas** – especialmente do ventrículo esquerdo (VE) – e **disfunção sistólica** progressiva, havendo redução na fração de ejeção. As paredes livres podem estar adelgaçadas, com espessura normal ou, mais comumente, hipertrofiadas (Fig. 6.1).

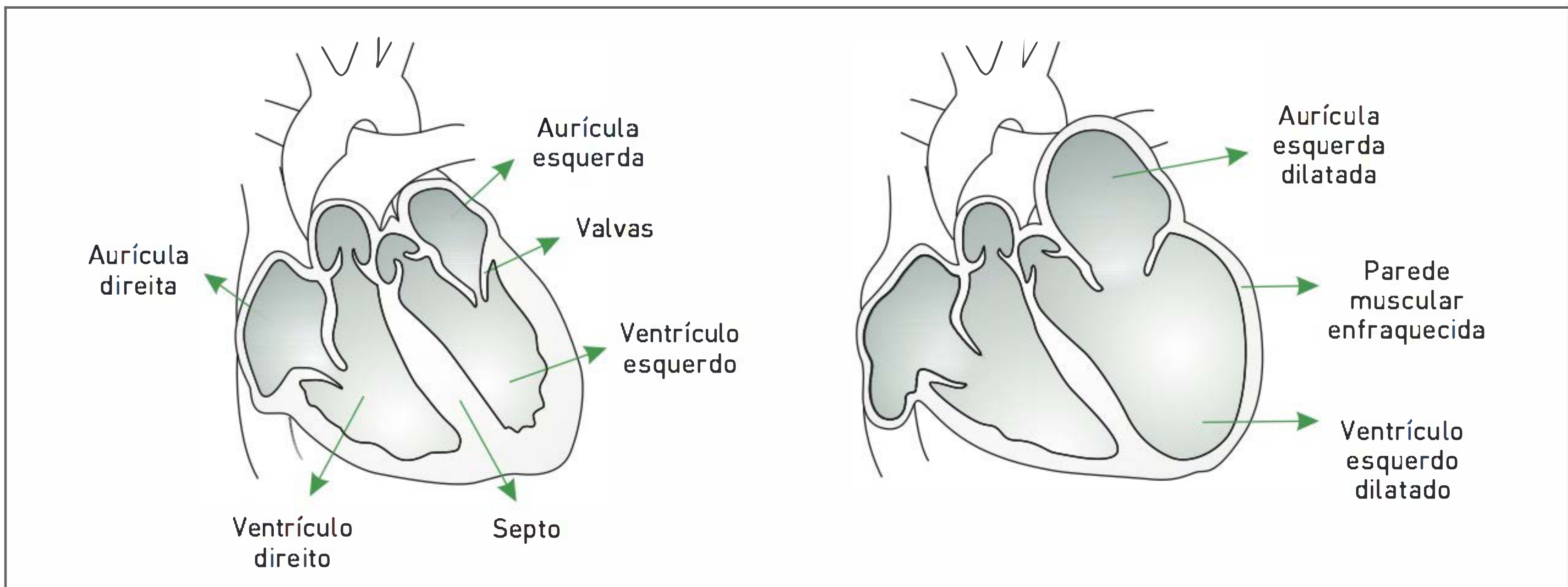


FIGURA 9.1

À esquerda, um coração normal e, à direita, com miocardiopatia dilatada.

■ Epidemiologia

A MCD é a mais comum das miocardiopatias e a segunda causa mais frequente de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), não superando apenas a doença arterosclerótica das artérias coronárias. A faixa etária mais comumente afetada é entre 20 e 50 anos.

■ Etiologia

Na maioria das vezes, não é possível identificar uma causa específica dessa doença (MCD **idiopática**). Aproximadamente 25 a 35% dos pacientes afetados apresentam uma forma **familiar** de herança autossômica dominante (mutações nos genes da distrofina e desmina, que codificam proteínas do citoesqueleto). Já uma parcela significativa de 15% pode evidenciar uma sequela tardia de miocardite aguda.

Muitas causas secundárias podem resultar em MCD, e elas devem ser descartadas antes de se estabelecer o diagnóstico de MCD primária ou idiopática (Quadro 6.1).

Entre as causas apresentadas no Brasil, uma comum de MCD secundária é a **doença de Chagas** – endêmica em estados nordestinos, Minas Gerais e região sudoeste do Rio Grande do Sul.

■ Sinais e sintomas

O quadro clínico é variável e depende do estágio de evolução da doença. Durante muitos anos, devido aos

mecanismos compensatórios – lei de Frank-Starling –, os pacientes permanecem assintomáticos. Pode haver dor torácica em até 30 a 40% dos indivíduos, mas a angina típica é incomum.

A lei de Frank-Starling é o aumento do volume diastólico final no VE que aumenta o débito cardíaco.

Com a evolução e a falência desses mecanismos, ocorrem as manifestações de insuficiência cardíaca congestiva.

QUADRO 6.1 Principais causas de miocardiopatia dilatada secundária

Inflamatórias

- Miocardite infecciosa (viral, bacteriana, parasitária e fúngica)
- Não infecciosas (doenças do colágeno, miocardiopatia periparto, miocardiopatia de hipersensibilidade, rejeição ao transplante)
- Doença inflamatória granulomatosa (sarcoidose, miocardite de células gigantes)

Tóxicas

- Álcool
- Agentes quimioterápicos (doxorubicina, ciclofosfamida, interferon)
- Intoxicação por metais (chumbo e mercúrio)
- Cocaína
- Anfetaminas

Metabólicas

- Deficiências nutricionais (tiamina)
- Deficiência de eletrólitos (hipocalcemia e hipofosfatemia)
- Doenças da tireoide
- Feocromocitoma

O comprometimento da **função ventricular esquerda** resulta em congestão e baixo débito cardíaco. A congestão **pulmonar** manifesta-se por dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna e crepitanes finos na ausculta pulmonar. A **sobrecarga do ventrículo direito** (VD) causa falência dessa câmara, e instala-se, então, o quadro de **congestão sistêmica** (hepatomegalia, turgência jugular, edema de membros inferiores, ascite) associado ao de congestão pulmonar. Os sintomas de baixo débito incluem limitação para os esforços, fadiga e astenia.

■ Diagnóstico

Exame do tórax e dos vasos periféricos

Em pacientes com MCD, verificam-se as seguintes manifestações em exames do tórax e dos vasos periféricos:

- *Ictus cordis* desviado para a esquerda e para baixo, hipocinético e aumentado (> 3 a 4 cm de extensão).
- B1 hipofonética; presença de B3 e B4; desdobramento paradoxal de B2 (se houver bloqueio de ramo esquerdo).
- Sopro de regurgitação mitral (pansistólico) secundária à dilatação do VE.
- Crepitanes finos nos terços pulmonares inferiores.
- Pulso filiforme ou pulso alternante.

Exames complementares

No Quadro 6.2, constam os principais exames complementares que podem ser realizados em pacientes com MCD e suas respectivas alterações.

■ Complicações

As complicações apresentadas por pacientes com MCD são as seguintes:

- **Arritmias:** ocorrem com frequência extrassístoles supraventriculares ou ventriculares, fibrilação atrial ou *flutter* atrial, podendo ser significativos fatores de descompensação. Decorrem do estiramento das fibras cardíacas pela dilatação das câmaras.
- **Trombose intracavitária:** a ocorrência de significativa disfunção sistólica e fibrilação atrial são fatores de risco para a formação de trombos, especialmente no ápice atrial. Também é uma causa de descompensação clínica nesses pacientes.

Determina-se o prognóstico dos pacientes com MCD idiopática de longa data por estabilidade da função ventricular e da capacidade de compensação hemodinâmica. Em geral, correlaciona-se com a classe funcional em que se mantêm, havendo uma mortalidade, em um ano, de menos de 10% para aqueles em classe I, de 10 a 15% para os em classe II, de 20 a 25% para os em classe III e de mais de 50% para os que permanecem em classe IV apesar da terapia agressiva para alívio da congestão.

■ Tratamento

O tratamento da MCD consiste principalmente no manejo da ICC e das suas complicações. Neste capítulo, resume-se essa abordagem. Mais detalhes sobre esse assunto são apresentados no Capítulo Insuficiência cardíaca. O tratamento das causas específicas é abordado em capítulos específicos.

QUADRO 6.2 Exames complementares para pacientes com miocardiopatia dilatada e suas alterações

Raio X de tórax

- Cardiomegalia: aumento da silhueta cardíaca
- Congestão pulmonar: inversão do padrão vascular, linhas B de Kerley e infiltrado por edema pulmonar
- Derrame pleural (mais significativo à direita)

Eletrocardiograma

- Alterações inespecíficas no segmento ST e onda T (alterações da repolarização)
- Sinais de aumento atrial esquerdo
- Onda Q patológica
- Taquicardia sinusal
- Arritmias (fibrilação atrial, *flutter*, extrassístoles)
- Bloqueios de ramo e hemibloqueios

Ecocardiograma

A partir desse exame, estabelece-se o diagnóstico de IC com dilatação de cavidades e disfunção sistólica

- Avaliação de trombos, insuficiência de valvas cardíacas, disfunção segmentar
- Dilatação das câmaras cardíacas e aumento da espessura da parede cardíaca

Cateterismo cardíaco

Indicado se houver suspeita de doença das artérias coronárias

- Dilatação e disfunção de VE, pressão de enchimento elevada, diminuição do débito cardíaco

Biópsia endomiocárdica

Indicada se houver suspeita de doenças específicas que podem ser diagnosticadas por meio de exame histopatológico: amiloidose, sarcoidose, hemocromatose e miocardite aguda

- Fármacos utilizados em casos de IC (ver Capítulo Insuficiência cardíaca): inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos, espironolactona, digitais e betabloqueadores.
- Arritmias: digitais para o controle da frequência cardíaca na fibrilação atrial. Indica-se a utilização de cardiodesfibrilador implantável para pacientes com alto risco de desenvolver arritmias potencialmente fatais.
- Anticoagulação: administra-se varfarina com o objetivo de manter um índice normatizado internacional (INR) entre 2 e 3 em casos selecionados.
- Transplante cardíaco: indica-se esse procedimento em casos de doença avançada refratária ao tratamento clínico e cuja causa não seja uma doença sistêmica não tratável.

autossômico dominante, com expressão variável. Os demais casos são esporádicos. Não foram identificadas causas secundárias para a MCH.

As mutações mais comuns relacionam-se às proteínas do sarcômero, sendo identificadas mais de 100 mutações e explicando, dessa forma, a acentuada heterogeneidade da doença. As mutações afetam mais comumente a cadeia pesada da betamiosina no cromossomo 14, seguidas das mutações que afetam a proteína C que se liga à miosina e à troponina T. Entende-se que a hipertrofia cardíaca que ocorre em pacientes com MCH é um mecanismo compensatório à contração deficiente dos miócitos.

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

Definição

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) caracteriza-se por **hipertrofia concêntrica** do miocárdio, principalmente do VE, e enchimento diastólico anormal (**disfunção diastólica**), sem uma causa identificada – não associada à estenose aórtica e à hipertensão arterial sistêmica (Fig. 6.2). A função sistólica está normal ou elevada, com **fração de ejeção** que pode apresentar índices altos de até 80%. A MCH é uma das causas mais comuns de morte súbita, principalmente em atletas jovens.

Etiologia

Aproximadamente 50% dos casos de MCH são familiares, e o padrão de transmissão mais frequente é o

Patogênese

A hipertrofia do VE em geral não é simétrica, afetando principalmente o septo interventricular. Indivíduos com significativa hipertrofia do septo interventricular, aproximadamente 25% dos casos de MCH, apresentam uma forma particular dessa doença: a miocardiopatia obstrutiva (MCO), antigamente denominada estenose subaórtica hipertrófica. Em casos de MCO, há um gradiente de pressão (obstrução) dinâmico da via de saída do VE, relacionado ao estreitamento da área subaórtica devido à posição da cúspide anterior da valva mitral contra o septo interventricular hipertrofiado, isto é, **movimento anterior sistólico** (MAS). Esse gradiente é dinâmico, porque pode surgir ou desaparecer de acordo com o estado cardiocirculatório.

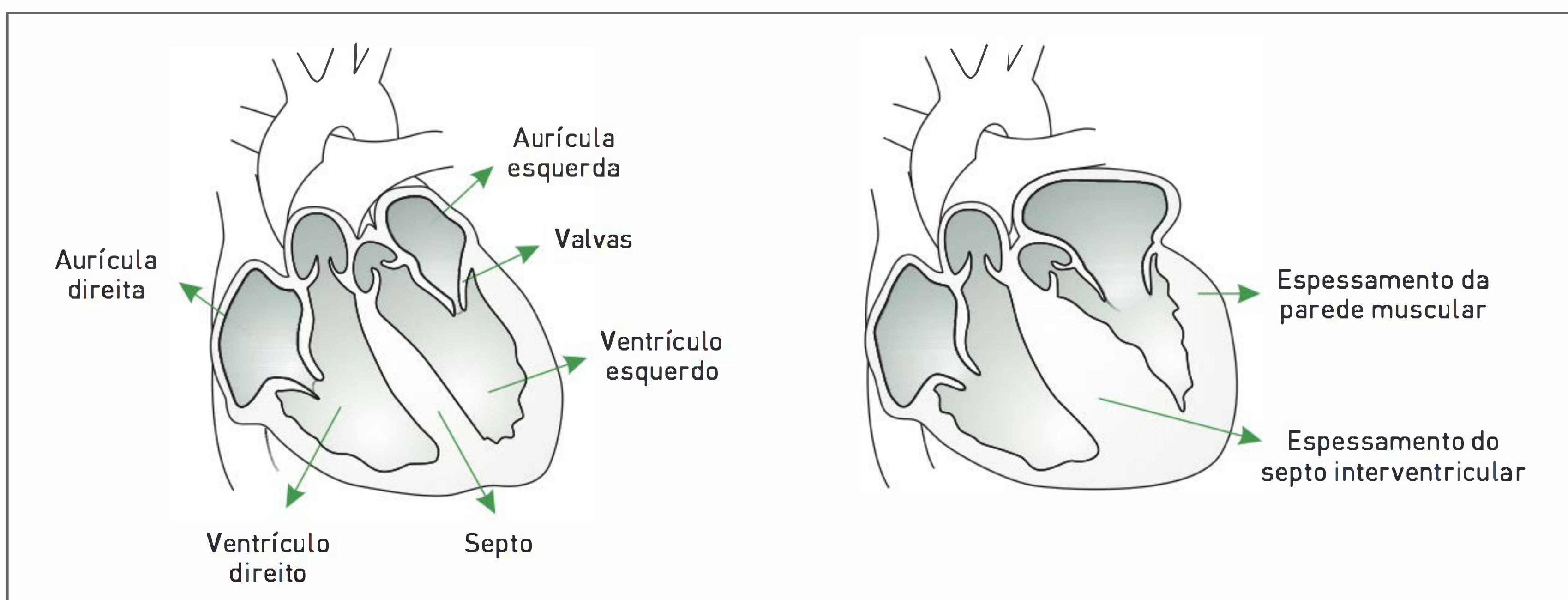


FIGURA 6.2

À esquerda, um coração normal e, à direita, com miocardiopatia hipertrófica.

A MCH também cursa com isquemia miocárdica por meio dos seguintes mecanismos:

- Maior demanda metabólica por aumento da massa de VE e estado hipercontrátil.
- Redução da perfusão subendocárdica na diástole por aumento das pressões de enchimento do VE.
- Espessamento das arteríolas coronárias intramurais.

Histologia

Histopatologicamente é possível observar acentuada hipertrofia (aumento do tamanho celular) dos miócitos (incomum em outras causas de hipertrofia cardíaca), desarranjo dos feixes miocárdicos e até mesmo dos elementos contráteis dos sarcômeros e fibrose intersticial.

Sinais e sintomas

A apresentação clínica dos pacientes com MCH é variável. Muitos permanecem assintomáticos, sendo identificados em avaliações de rotina. Outros apresentam sintomas como dispneia e angina de peito.

Consequente ao aumento das pressões de enchimento (devido à disfunção diastólica pela redução da capacidade de relaxamento), a pressão no átrio esquerdo se transmite ao leito venoso pulmonar. Nesse momento, instala-se os sintomas de congestão pulmonar, como dispneia. Esse fenômeno agrava-se na realização de esforços, e a dispneia é o sintoma mais comum.

Já o segundo sintoma mais comum, a angina do peito, é um indício de isquemia miocárdica e também manifesta-se em geral durante a realização de esforços. Outros sintomas incluem pré-síncope e síncope, os quais estão relacionados à redução súbita do débito cardíaco. Nas crianças, a ocorrência de síncope é um fator de prognóstico ruim.

A principal causa de morte em casos de MCH é a **morte súbita**, a qual ocorre com mais frequência em crianças e adultos jovens. Os mecanismos exatos não são totalmente conhecidos, mas se acredita que a isquemia durante exercício físico intenso desencadeie arritmias ventriculares fatais.

Cerca de 10 a 15% dos pacientes desenvolvem adelgaçamento e dilatação do miocárdio e disfunção sistólica, apresentando prognóstico muito desfavorável.

Diagnóstico

Exame do tórax e dos vasos periféricos

Em pacientes com MCH, verificam-se as seguintes manifestações em exames do tórax e dos vasos periféricos:

- *Ictus cordis* de localização habitual, propulsivo, sustentado.
- B4 é bastante comum e representa a contração atrial contra um ventrículo não complacente.
- Sopros sistólicos de ejeção em borda esternal esquerda e área aórtica. Esse sopro pode representar dois fenômenos diferentes:
 - Hipercontratibilidade do VE
 - Obstrução do trato de saída de VE
- Pulso *bisferiens* (dois picos sistólicos) é característico.

Exames complementares

No Quadro 6.3, constam os principais exames complementares que podem ser realizados em pacientes com MCH e suas respectivas alterações.

Os dois principais diagnósticos diferenciais são com a cardiopatia hipertensiva e com a estenose aórtica, também causas de hipertrofia concêntrica de VE. Nesses casos, porém, esta geralmente é simétrica.

Tratamento

O tratamento dessa condição cardíaca envolve orientações quanto à realização de atividades físicas, ao uso de drogas inotrópicas e cronotrópicas negativas e aos procedimentos para a redução do septo interventricular. Os pacientes devem evitar a prática de exercícios físicos extenuantes e a participação em atividades competitivas. As drogas utilizadas para o controle dos sintomas incluem os betabloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio (p. ex., verapamil). Indica-se a realização de miomectomia septal para pacientes muito sintomáticos a despeito de uma terapia medicamentosa otimizada. Em centros com experiência nessa cirurgia, as taxas de mortalidade cirúrgica são de aproximadamente 1%. A alcoolização septal é uma alternativa percutânea para redução dos gradientes de obstrução do VE.

MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA

Definição

A miocardiopatia restritiva (MCR) caracteriza-se por **redução da complacência ventricular** (paredes excessivamente rígidas), resultando em enchimento ventricular deficiente durante a diástole (**disfunção diastólica**), com função sistólica normal ou discretamente reduzida. As

QUADRO 6.3 Exames complementares para pacientes com miocardiopatia hipertrófica e suas alterações

Raio X de tórax

- Sinais de aumento do átrio esquerdo
- Aumento discreto da silhueta cardíaca

Eletrocardiograma

- Sinais de hipertrofia ventricular esquerda
- Ondas Q profundas
- Bloqueios de ramo
- Arritmias (fibrilação atrial, extrassístoles)

Ecocardiograma

A partir desse exame, estabelece-se o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica

- Avaliação da hipertrofia septal assimétrica
- Diâmetros de VE reduzidos, aumento da espessura da parede cardíaca, hipercontratilidade, aumento do átrio esquerdo
- Estimativa da obstrução subaórtica sistólica e movimento anterior sistólico da cúspide anterior da valva mitral (patognomônico)

Cateterismo

- Função sistólica vigorosa
- Obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo
- Pressões de enchimento elevadas

câmaras ventriculares podem estar um pouco diminuídas, com tamanho normal ou discretamente aumentadas. É comum observar aumento de tamanho atrial (Fig. 6.3).

Epidemiologia

Entre as miocardiopatias, a MCR é o tipo que ocorre menos frequentemente, representando menos de 1% de todos os casos de ICC.

Etiologia

Muitas vezes, não é possível identificar uma causa específica (**MCR idiopática**). Em outros casos, a história familiar é positiva (**MCR familiar** principalmente com padrão autossômico dominante). Nessas duas situações, predomina o componente fibrótico sobre o infiltrativo.

Muitas causas secundárias de MCR foram identificadas, como as seguintes:

- **Infiltrativas:** amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, doença de Fabry, glicogenoses, eosinofilias (endomiocardiopatia eosinofílica de Löffler), infiltração neoplásica.
- **Fibróticas:** fibrose endomiocárdica, rejeição ao transplante cardíaco, irradiação do mediastino.

Sinais e sintomas

Nos estágios mais precoces da doença, os pacientes apresentam-se assintomáticos. Com a evolução, ocorrem as manifestações de ICC.

O comprometimento da **função diastólica** determina aumento das pressões de enchimento no átrio esquerdo e **congestão pulmonar** (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, crepitações finas na ausculta pulmonar). A **sobrecarga do VD** causa falência dessa câmara, e, nesse momento, instala-se o quadro de **congestão sistêmica** (hepatomegalia, turgência jugular, edema de membros inferiores, ascite) associado ao de congestão pulmonar. A despeito

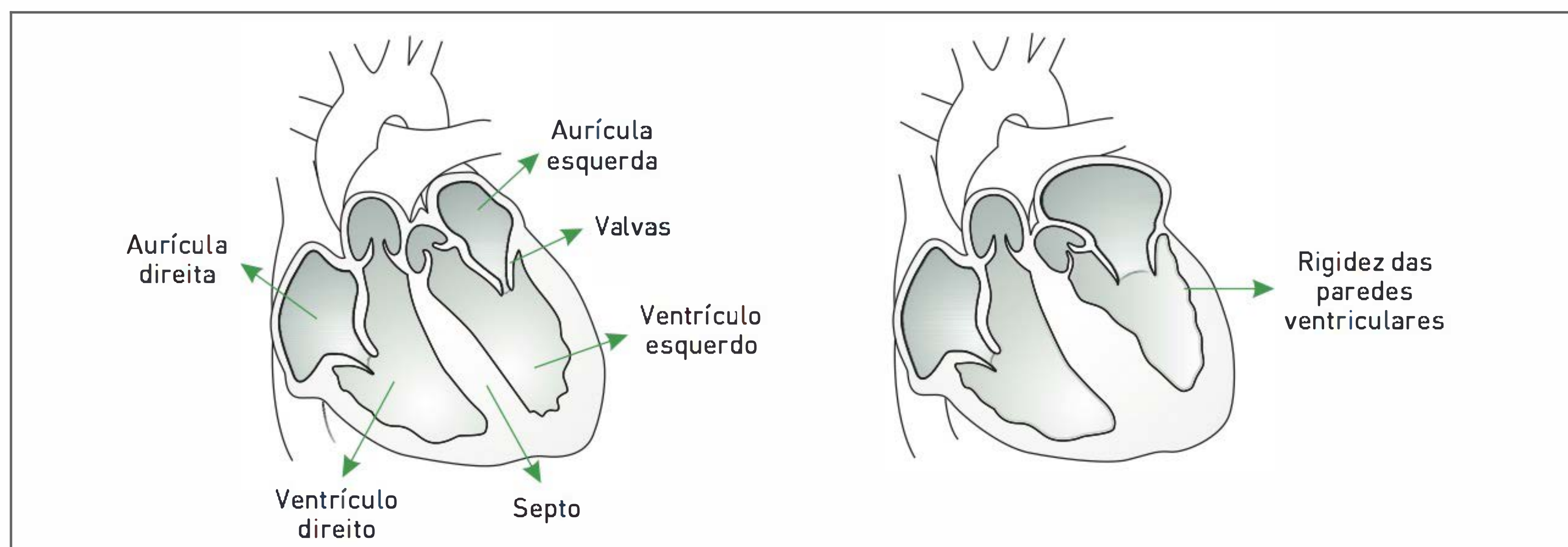


FIGURA 6.3

À esquerda, um coração normal e, à direita, com miocardiopatia restritiva.

de **fração de ejeção** normal (50 a 65%), pode haver sintomas de baixo débito, como fadiga e astenia, aos esforços.

■ Diagnóstico

Exame do tórax e dos vasos periféricos

Em pacientes com MRC, observam-se as seguintes manifestações em exames do tórax e dos vasos periféricos:

- *Ictus cordis* normal.
- B3 e B4 são bastante comuns.
- Sopro de regurgitação (pansistólico) de insuficiência mitral secundária à dilatação das câmaras.
- Crepitanes finos nos terços pulmonares inferiores.
- Achados de congestão (distensão venosa jugular, hepatomegalia dolorosa, ascite, edema de membros inferiores).

Exames complementares

No Quadro 6.4, constam os principais exames complementares que podem ser realizados em pacientes com MCR e suas respectivas alterações.

É importante realizar o diagnóstico diferencial com pericardite constritiva, a qual apresenta manifestações clínicas parecidas com as da MCR, mas é potencialmente curável por meio de cirurgia.

A verificação de espessura aumentada das paredes ventriculares na ecocardiografia pode causar confusão com o diagnóstico de miocardiopatia hipertrófica. No entanto, nesse caso, o espessamento geralmente é assimétrico, maior, e o ventrículo apresenta elevada fração de ejeção.

■ Complicações

As complicações apresentadas por pacientes com MCR são as seguintes:

- **Arritmias:** ocorrem com frequência taquiarritmias atriais e/ou ventriculares, fibrilação atrial ou *flutter* atrial e bloqueios no sistema de condução cardíaca. Decorrem da infiltração ou fibrose, as quais se estendem também para o tecido de condução cardíaco.
- **Trombose intracavitária:** a ocorrência de significativo aumento das cavidades atriais e fibrilação

atrial crônica ou intermitente são fatores de risco para a formação de trombos, especialmente no ápice atrial.

■ Tratamento

O manejo da MCR envolve o tratamento da ICC diastólica e das suas complicações.

- **Fármacos utilizados para ICC diastólica:** diuréticos e nitratos, os quais reduzem a pré-carga e, com isso, combatem os sintomas congestivos.
- **Anticoagulação oral:** administra-se varfarina com o objetivo de manter um INR entre 2 e 3, principalmente se houver baixo débito cardíaco e fibrilação atrial intermitente ou crônica.

QUADRO 6.4 Exames complementares para pacientes com miocardiopatia restritiva e suas alterações

Raio X de tórax

- Aumento isolado do átrio direito
- Aumento discreto da silhueta cardíaca
- Congestão pulmonar: inversão do padrão vascular, linhas B de Kerley e infiltrado por edema pulmonar

Eletrocardiograma

- Alterações inespecíficas da repolarização
- Baixa voltagem do complexo QRS
- Distúrbios de condução

Ecocardiograma

A partir desse exame, estabelece-se a confirmação diagnóstica de miocardiopatia restritiva

- Aumento da espessura da parede ventricular, função sistólica normal e disfunção diastólica
- Avaliação de trombos, insuficiência de valvas cardíacas, disfunção segmentar
- Aspecto de miocárdio cintilante: sugere amiloidose

Tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear

Indicadas para o diagnóstico diferencial de pericardite constritiva

Cateterismo cardíaco

Indicado se houver suspeita de doença das artérias coronárias e para o diagnóstico diferencial de pericardite constritiva

- Podem ser observadas função de VE normal ou levemente reduzida, pressões de enchimento elevadas

Biópsia endomiocárdica

Indicada se houver suspeita de doenças específicas que podem ser diagnosticadas pelo exame histopatológico: amiloidose, sarcoidose, hemocromatose

- **Transplante cardíaco:** indica-se esse procedimento para casos de doença avançada refratária ao tratamento clínico e cuja causa não seja uma doença sistêmica não tratável.

MIOCARDITE

■ Definição

A miocardite é um processo inflamatório, geralmente resultante de uma infecção. Observa-se histopatologicamente um infiltrado inflamatório (linfócitos, neutrófilos ou eosinófilos) adjacente à área de necrose e degeneração dos miócitos. Morfologicamente o coração pode apresentar-se com tamanho normal ou dilatado e pode haver um certo grau de hipertrofia. Relata-se a evolução de miocardite viral aguda para MCD.

■ Etiologia

A causa mais comum de miocardite continua sendo o *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas). Outros agentes incluem o vírus Coxsackie B, adenovírus, *influenza* A, citomegalovírus, parvovírus B19, HHV-6, HSV-1, HIV, VRS.

As causas não infecciosas da doença são uso de álcool, antraciclina, ocorrência de sarcoidose, esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico.

■ Sinais e sintomas

A apresentação clínica varia desde subclínica até um quadro súbito de ICC, arritmias graves e morte súbita. Alguns pacientes relatam história clínica de sintomas de infecção de vias aéreas superiores. Homens jovens são em geral mais afetados.

Os sintomas são os de uma infecção viral, havendo febre, prostração, mialgias, desconforto torácico. No exame físico, as bulhas apresentam-se abafadas, e a existência de B3 e sopro de insuficiência mitral é frequente.

■ Diagnóstico

O diagnóstico da miocardite é sugerido pela combinação de sinais e sintomas apresentados, mas os exames complementares são de extrema importância para sua confirmação e para a exclusão de outras causas de IC.

No Quadro 6.5, há os principais exames complementares que podem ser realizados em pacientes com miocardite e suas respectivas alterações.

■ Tratamento

O tratamento envolve as medidas de suporte e a terapia tradicional para a IC. Devido à doença avançada e ao bloqueio atrioventricular, pode ser necessário o implante de marca-passo. O uso de imunossupressores e a realização de terapias antivirais ainda não são indicados e dependem de estudos controlados que evidenciem seu benefício.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso apresentado sugere um quadro típico de ICC. No entanto, a idade do paciente e a inexistência de fatores de risco para doença arterial coronariana afastam a principal etiologia (doença coronariana aterosclerótica) como causa para a síndrome apresentada e apontam para algum acometimento primário do miocárdio.

O paciente é avaliado inicialmente com raio X de tórax e eletrocardiograma (ECG) em repouso. O primeiro exame (Fig. 6.4) evidencia relação diâmetro cardíaco/diâmetro torácico de 0,6, duplo contorno na sombra cardíaca direita e perda da concavidade e retificação do bordo cardíaco esquerdo. O ECG apresenta bloqueio atrioventricular de primeiro grau, sobrecarga de VE e alargamento difuso e não específico do QRS. No ecocardiograma transtorácico verificam-se aumento dos diâmetros intracavitários de VE e átrio esquerdo, fração

QUADRO 6.5 Exames complementares para pacientes com miocardite e suas alterações

Raio X de tórax

- Aumento da silhueta cardíaca
- Congestão pulmonar: inversão do padrão vascular, linhas B de Kerley e infiltrado por edema pulmonar

Eletrocardiograma

- Alterações inespecíficas da repolarização (inversão de onda T sem mudança no segmento ST); também pode simular alterações isquêmicas
- Taquicardia sinusal acentuada
- Arritmias graves (taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, bloqueio atrioventricular total)

Ecocardiograma

- Disfunção sistólica e aumento dos diâmetros cavitários

Marcadores de lesão tecidual miocárdica (troponina, CK-MB)

- Podem estar elevados

Biópsia endomiocárdica

Indicada para a maioria dos pacientes para o diagnóstico de doenças específicas

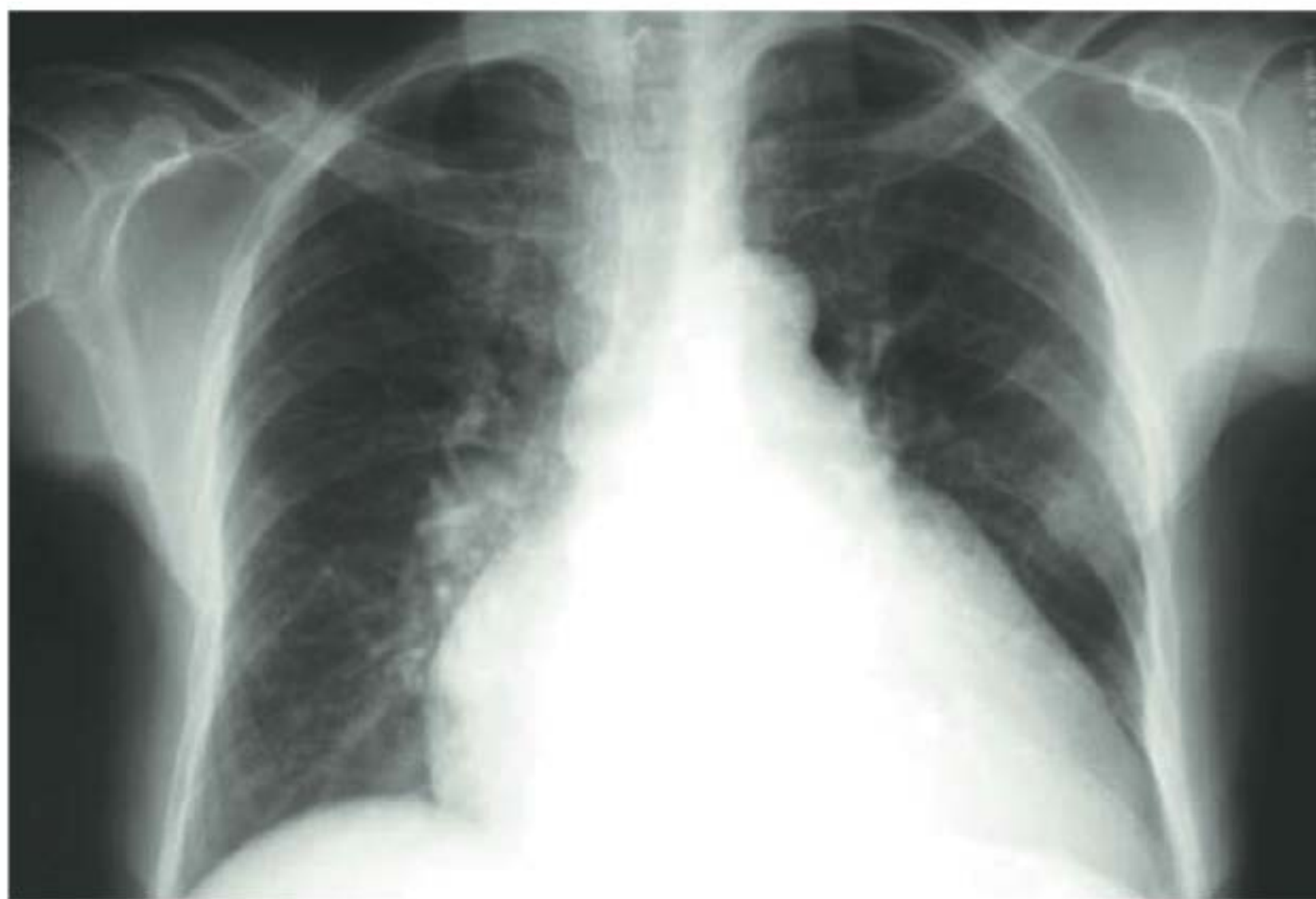


FIGURA 6.3

Raio X do caso clínico.

de ejeção de 34%, com espessura normal das paredes livres e disfunção sistólica global. Nesse momento da investigação, o diagnóstico altamente provável é o de miocardiopatia dilatada.

A etapa seguinte é a explicação de sua etiologia. O paciente afirma não apresentar casos semelhantes na família, não havendo também alcoolismo e outros sintomas que sugerissem uma condição secundária para a sua doença. Investiga-se, então, a possibilidade de doença de

Chagas. Solicita-se sorologia da fase crônica (Elisa), a qual evidencia altos títulos para esse protozoário. Dessa forma, confirma-se o diagnóstico de miocardiopatia dilatada secundária à doença de Chagas e insuficiência cardíaca congestiva.

LEITURAS RECOMENDADAS

Elliot P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363(9424):1881-91.

Ellis CR, Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol Rev*. 2007;15(4):170-7.

Goldman L, Ausiello D. Cecil's textbook of medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004.

Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91(2):257-64.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. Harrison: medicina interna. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.

Kumar V, Abbas A, Fausto N. Patologia: bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

Lantieri LC, Bertoletti JC, organizadores. Interpretação eletrocardiográfica adulta e pediátrica. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sherrid MV. Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;49(2):123-51.

Valvopatias

Juliana Gil Thomé
Andréia Biolo

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 60 anos, branco, ex-tabagista, apresenta, há cerca de seis meses, dispneia e angina na realização de moderados esforços. Ao realizar exame físico, constatou-se: pressão arterial de 100/80 mmHg, frequência cardíaca de 88 bpm, pulso de baixa amplitude e ascensão lenta, ausculta cardíaca com ritmo regular, 2 tempos, sopro mesossistólico 3+/6 em borda esternal direita superior com irradiação para carótidas, ausculta pulmonar sem alterações, extremidades bem perfundidas e sem edema.

ESTENOSE AÓRTICA

■ Definição

A estenose aórtica é a abertura incompleta da valva aórtica, gerando dificuldade para saída do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo (VE) durante a sístole (Fig. 7.1). A obstrução da via de saída do VE localiza-se em geral na valva aórtica (estenose aórtica), mas também pode ser supravalvar, subvalvar ou ocasionada por miocardiopatia hipertrófica.



FIGURA 7.1

Valva aórtica com estenose grave.

■ Epidemiologia

A estenose aórtica é uma valvopatia prevalente, ocorrendo em 3% da população acima de 65 anos.

■ Etiologia

A estenose aórtica valvular apresenta três causas principais: valva bicúspide congênita com calcificação sobreposta, estenose aórtica “degenerativa” (calcificação de uma valva normal com três folhetos) e doença reumática crônica.

Causas menos frequentes incluem estenose valvular congênita, aterosclerose grave da aorta e valva aórtica, doenças reumatológicas, metabólicas e infiltrativas.

A estenose aórtica calcificada, tanto de valvas bicúspides quanto de valvas normais, ocorre devido a um processo de alterações proliferativas e inflamatórias, com acúmulo de lipídeos, infiltração de macrófagos e linfócitos T, levando à deposição de cálcio. A calcificação progressiva leva à imobilização das cúspides.

A estenose aórtica reumática é resultado de adesão e fusão das comissuras, levando à retração e ao espessamento das cúspides. Com frequência, há insuficiência aórtica associada. Pacientes com estenose aórtica reumática invariavelmente apresentam acometimento reumático da valva mitral.

■ **Patogênese**

O aumento crônico da pós-carga resulta em **hipertrofia ventricular concêntrica**. Conforme a **lei de Laplace**, a tensão na parede do miocárdio é proporcional à pressão intracavitária e à relação R/h, sendo R o raio e h a espessura da cavidade. Portanto, a hipertrofia ocorre como mecanismo compensatório ao aumento da pós-carga, que corresponde à tensão sistólica. Contudo, o aumento da massa ventricular e a fibrose intersticial, que acompanham a hipertrofia, resultam em disfunção diastólica, aumento das pressões de enchimento do VE e do consumo miocárdico de oxigênio. Em fases avançadas, pode ocorrer disfunção ventricular sistólica.

■ **Classificação**

Ver Tabela 7.1.

TABELA 7.1 Classificação da estenose aórtica

Estenose aórtica	Velocidade do jato aórtico (m/s)	Gradiente médio transvalvar (mmHg)	Área valvar (cm²) (normal = 3-4)
Leve	2,5-2,9	< 25	1,5-2,0
Moderada	3,0-4,0	25-40	1,0-1,5
Grave	> 4,0	> 40	< 1,0

■ **Sinais e sintomas**

Os principais sintomas são dispneia aos esforços, angina e síncope.

Dispneia ou fadiga aos esforços, a manifestação mais comum, ocorre por disfunção diastólica, resultando em congestão pulmonar. A redução da tolerância aos esforços também pode ocorrer devido à limitação do aumento do débito cardíaco com o exercício. Ortopneia e dispneia paroxística noturna podem ocorrer em casos mais avançados.

Angina ocorre em dois terços dos pacientes com estenose aórtica grave, metade deles apresenta doença aterosclerótica coronariana significativa. O principal mecanismo responsável é o aumento do consumo de O₂ pelo miocárdio hipertrófico e a redução da oferta de O₂ pela compressão das artérias coronárias.

A **síncope** é mais frequente devido à redução da perfusão cerebral, que ocorre durante o exercício (vasodilatação na presença de débito cardíaco fixo). Outros mecanismos são alterações na funcionalidade dos barorreceptores, resposta vasodepressora, arrit-

mias atriais ou ventriculares, distúrbios de condução transitórios.

Alguns achados associados à estenose aórtica são os seguintes: fibrilação atrial, hipertensão pulmonar, sangramento gastrointestinal por angiodisplasia colônica, endocardite infecciosa e alterações neurológicas ou sistêmicas por êmbolos de cálcio.

■ **Diagnóstico**

Exame físico

- Pulso *parvus* e *tardus* (baixa amplitude e ascensão lenta).
- Pressão arterial sistólica e pressão de pulso podem estar reduzidas.
- *Ictus cordis* propulsivo e sustentado.
- Sopro mesossistólico, crescendo e decrescendo, mais audível na borda esternal direita superior e com irradiação para as carótidas.
- Fenômeno de Gallavardin: componente de alta frequência do sopro mais audível em ápice. Deve ser diferenciado do sopro de insuficiência mitral.
- Ausência de desdobramento fisiológico de B2, pois o componente A2 torna-se inaudível pela calcificação e imobilidade da valva. Pode haver desdobramento paradoxal de B2, que sugere disfunção de VE ou bloqueio de ramo esquerdo.
- Presença de B4, sugerindo hipertrofia e redução da complacência ventricular.
- Ruído de ejeção aórtica em pacientes jovens e com estenose aórtica congênita.

Exames complementares

O **eletrocardiograma (ECG)** possibilita a constatação de hipertrofia de VE em 85% dos casos. Outras alterações também apontadas por esse exame são inversão de onda T e infradesnívelamento de ST, sobrecarga de átrio esquerdo, fibrilação atrial e bloqueios atrioventriculares e intraventriculares.

O **ecocardiograma** é escolhido para a realização do diagnóstico e para o acompanhamento de pacientes com estenose aórtica. O **cateterismo cardíaco** pode ser realizado caso os exames não invasivos sejam inconclusivos ou caso haja discrepância entre achados clínicos e ecocardiográficos.

■ **Tratamento***

- Pacientes assintomáticos apresentam um excelente prognóstico. No entanto, se houver sintomas, mesmo

* Para mais informações sobre tratamento das valvopatias, consultar leituras recomendadas ao final do capítulo.

que leves, a sobrevida média, sem tratamento, é de dois a três anos.

- Nenhum tratamento medicamentoso comprovou redução de mortalidade ou progressão da doença.
- A **cirurgia de troca valvar aórtica é o único tratamento efetivo**, indicado principalmente para pacientes sintomáticos e assintomáticos com estenose aórtica grave e disfunção ventricular (FE < 50%) ou que serão submetidos a outra cirurgia cardíaca.
- A valvuloplastia por balão pode ser realizada em casos especiais.

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

Definição

A insuficiência aórtica (IA) é o fechamento incompleto da valva aórtica, permitindo o refluxo de sangue da aorta para o VE durante a diástole.

Epidemiologia

A incidência de IA significativa aumenta com a idade e é mais comum em homens. A prevalência de IA moderada a grave, no estudo Framingham, foi de 0,5%.

Etiologia

Entre as principais causas estão:

- **Doenças valvulares primárias:** febre reumática, endocardite, trauma, valva aórtica bicúspide, artrite reumatoide, degeneração mixomatosa, espondilite anquilosante, acromegalia, drogas anorexígenas.
- **Doenças primárias da raiz aórtica:** hipertensão arterial sistêmica, sífilis, síndrome de Reiter, espondilite anquilosante, trauma, dissecação de aorta, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elástico, doença inflamatória intestinal, osteogênese imperfeita, ectasia anuloaórtica.

Patogênese

Na IA, ocorre refluxo de sangue para o VE durante a diástole ventricular, o que resulta no aumento do volume do VE. Como mecanismos adaptativos, há aumento da pré-carga e hipertrofia ventricular acompanhada de dilatação da cavidade (**hipertrofia excêntrica**). Assim, inicialmente o débito cardíaco é preservado. À medida que a função do VE diminui, o volume diastólico final aumenta, e o débito cardíaco e a fração de ejeção declinam.

Na insuficiência aórtica aguda, tem-se um aumento abrupto do volume regurgitante. Portanto, não há tempo para o VE desenvolver dilatação cavitária e mecanismos compensatórios, ocorrendo diminuição significativa do débito cardíaco e, frequentemente, edema pulmonar e/ou choque cardiogênico no paciente.

Classificação

Ver Tabela 7.2.

Sinais e sintomas

Palpitações e percepção desconfortável dos batimentos cardíacos podem ser queixas precoces de IA. Em fases mais avançadas, com cardiomegalia significativa e disfunção ventricular, pode ocorrer dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna.

Há possibilidade de ocorrência de angina mesmo na ausência de coronariopatia, por redução da perfusão coronariana em decorrência da queda da pressão diastólica, associada ao aumento do consumo miocárdico de O₂. Os sintomas intensificam-se com o diagnóstico de bradicardia (aumento do tempo diastólico), motivo pelo qual alguns pacientes se queixam de angina noturna. Outros sintomas podem ser decorrentes de complicações relacionadas à IA, como endocardite infecciosa e choque cardiogênico.

TABELA 7.2 Classificação da insuficiência aórtica						
Insuficiência aórtica	Qualitativo			Quantitativo		
	Angiografia	Comprimento do jato central regurgitante/ comprimento via de saída VE	Vena contracta (diâmetro em cm)	Volume regurgitante (mL/batimento)	Fração regurgitante (%)	Área do orifício regurgitante (cm²)
Leve	1+	< 25%	< 0,3	< 30	< 30	< 0,10
Moderada	2+	25-65%	0,3-0,6	30-59	30-49	0,10-0,29
Grave	3-4+	> 65%	> 0,6	≥ 60	≥ 50	≥ 0,30

■ Diagnóstico

Exame físico

- Pulso de Corrigan (ou em “martelo d’água”, amplo e com colapso abrupto).
- Pulso *bisferiens* (duas ondas sistólicas).
- Aumento da pressão de pulso (PA sistólica – PA diastólica).
- Sinal de Musset (oscilação da cabeça para a frente, de acordo com os batimentos cardíacos); sinal de Traube (ruído brusco sobre as artérias femorais); sinal de Müller (pulsão da úvula); sinal de Duroziez (sopro sistólico, na artéria femoral, quando é realizada compressão proximal, e diastólico, quando a compressão é distal); sinal de Quincke (pulsões capilares na aplicação de pressão na extremidade da unha); sinal de Hill (PA sistólica no membro inferior – a PA sistólica no membro superior > 60 mmHg).
- *Ictus cordis* difuso, hiperdinâmico, deslocado lateral e inferiormente.
- B1 hipofonética.
- B2 hiperfonética (em doenças da raiz aórtica) e normal ou hipofonética (em doenças da valva).
- Presença de B3 (sobrecarga de volume).
- Sopro diastólico de alta frequência, decrescendo, mais audível na borda esternal esquerda média ou na borda esternal direita alta, com o paciente sentado e seu tronco inclinado para frente, em expiração profunda. Ele aumenta com manobras que elevam a resistência vascular periférica (p. ex., exercício isométrico) e reduz com manobras que diminuem a pressão arterial sistólica (p. ex., inalação de nitrato de amila).
- Sopro musical sugere eversão ou perfuração de uma cúspide aórtica.
- Sopro sistólico ejetivo (aumento do volume sistólico).
- Sopro de Austin-Flint (ocorre devido a um refluxo aórtico sobre o folheto anterior da valva mitral, simulando um sopro de estenose mitral).

■ Exames complementares

Em pacientes com IA crônica, o **ECG** geralmente evidencia hipertrofia de VE. Já a partir da **radiografia de tórax**, constata-se cardiomegalia e possível dilatação da aorta ascendente. Na IA aguda, os achados de ECG e raio X de tórax são menos pronunciados ou ausentes.

O **ecocardiograma** é o exame escolhido para realização do diagnóstico e da avaliação da insuficiência aórtica. O **cateterismo cardíaco** pode ser realizado caso os exames não invasivos sejam inconclusivos ou caso haja discrepância entre achados clínicos e ecocardiográficos. A **ressonância magnética** é recomendada quando a imagem obtida por ecocardiografia é subótima.

■ Tratamento

- Se houver hipertensão arterial sistêmica diastólica, deve-se realizar o tratamento com vasodilatadores (p. ex., hidralazina, nifedipina de longa ação e inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECAs]).
- Realizar tratamento de disfunção ventricular e insuficiência cardíaca com os fármacos usuais (ver Capítulo Insuficiência cardíaca), exceto betabloqueadores, que devem ser evitados.
- O uso de balão intra-aórtico é contraindicado.
- Cirurgia de troca valvar aórtica (ou reparo valvar): as principais indicações são os pacientes com IA grave sintomáticos, assintomáticos com disfunção ventricular ($FE \leq 50\%$) e/ou dilatação ventricular importante (diâmetro diastólico final > 75 mm ou diâmetro sistólico final > 55 mm) e pacientes com insuficiência aórtica grave aguda.

ESTENOSE MITRAL

■ Definição

A estenose mitral (EM) é definida como o estreitamento do orifício valvar mitral, ocasionando restrição à passagem do fluxo do átrio esquerdo (AE) para o VE durante a diástole ventricular.

■ Epidemiologia

Essa doença é rara em países desenvolvidos, onde a incidência de febre reumática aguda está abaixo de 1/100.000 habitantes. No entanto, ainda é uma doença endêmica em países em desenvolvimento. Um estudo brasileiro observou uma prevalência de febre reumática de 3,6/1.000 indivíduos em uma escola pública de Belo Horizonte. Dois terços dos pacientes com EM reumática são mulheres.

■ Etiologia

A causa mais frequente de EM é a cardiopatia reumática crônica. Alterações reumáticas estão presentes em mais de 99% das valvas retiradas em cirurgia.

Causas raras dessa doença são a EM congênita, a síndrome carcinoide, as doenças reumatológicas, a mucopolissacaridose e a amiloidose.

■ Patogênese

A febre reumática resulta em espessamento e rigidez dos folhetos, fusão das comissuras, encurtamento e fusão das cordoalhas, levando ao aspecto macroscópico da valva em forma de boca de peixe. A calcificação sobreposta ocasiona disfunção adicional.

A área valvar mitral normal é de 4 a 6 cm². Quando a área reduz para menos de 2 cm², o fluxo de sangue do átrio esquerdo para o VE ocorre apenas com a presença de gradiente de pressão transvalvar. Assim, tem-se aumento da pressão do átrio esquerdo e, conseqüentemente, aumento da pressão capilar pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é ocasionada tanto por transmissão retrógrada passiva da pressão elevada no átrio esquerdo quanto por vasoconstrição (HAP reativa), e, quando excessiva, ela pode provocar disfunção de ventrículo direito (VD) com sinais de insuficiência cardíaca direita. A pressão diastólica do VE é normal na EM isolada.

■ Classificação

Ver Tabela 7.3.

■ Sinais e sintomas

Dispneia e fadiga aos esforços são os sintomas mais comuns, em decorrência de congestão pulmonar e/ou baixo débito cardíaco. Ortopneia, dispneia paroxística noturna, tosse e sibilância também podem ocorrer devido à congestão pulmonar.

A hemoptise pode ser secundária à ruptura de veias brônquicas dilatadas. Dor torácica é sintoma frequente devido à hipertensão pulmonar ou à doença coronariana. A dilatação atrial esquerda pode provocar compressão do nervo laríngeo recorrente, ocasionando rouquidão (síndrome de Ortner).

O desenvolvimento de fibrilação atrial ou outras taquiarritmias pode provocar palpitações, bem como piora dos sintomas de congestão pulmonar devido à perda da contração atrial e ao aumento da frequência cardíaca com redução proporcional do tempo da diástole. Os sinais e os sintomas iniciais também podem ser decorrentes de complicações da estenose mitral, como fenômenos tromboembólicos e endocardite infecciosa.

■ Diagnóstico

Exame físico

- Fácies mitral (rubor malar).
- Sinais de insuficiência cardíaca esquerda e direita (se houver sobrecarga de VD pela hipertensão pulmonar).
- B1 hiperfonética (se a valva tiver mobilidade e pouca calcificação).
- Estalido de abertura da valva mitral.
- B2 hiperfonética (se ocorrer hipertensão pulmonar).
- Sopros diastólicos de baixa frequência, mais audível no ápice, com a campânula do estetoscópio, com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Ele pode irradiar

TABELA 7.3 Classificação da estenose mitral

Estenose mitral	Gradiente médio transvalvar (mmHg)	Pressão sistólica arterial pulmonar (mmHg)	Área valvar (cm ²)
Leve	< 5	< 30	> 1,5
Moderada	5-10	30-50	1,0-1,5
Grave	> 10	> 50	< 1,0

para axila ou borda esternal esquerda (BEE) inferior. A duração correlaciona-se com a gravidade da estenose mitral.

Exames complementares

A partir da realização de ECG, pode-se constatar sobrecarga de átrio esquerdo, sobrecarga de câmaras direitas e complicações, como fibrilação atrial. O **raio X de tórax** pode evidenciar aumento de átrio esquerdo, aumento da artéria pulmonar, VD e átrio direito, além de edema intersticial.

O **ecocardiograma** é o melhor exame para a realização do diagnóstico e da avaliação. Além de definir a gravidade da estenose, permite a determinação do **escore de Block**, que avalia o grau de calcificação valvar, espessamento, mobilidade das cúspides e acometimento do aparelho subvalvar, pontuando-os de 0 a 4. Um escore de Block menor ou igual a 8 está associado a uma excelente resposta à valvotomia percutânea; escores superiores a 8 contraindicam a técnica. O ecocardiograma **transesofágico** fornece imagens de qualidade superior e deve ser empregado quando, por meio do exame transtorácico, não se obtêm informações adequadas. O **cateterismo cardíaco** pode ser realizado quando o ecocardiograma não possibilita conclusão do diagnóstico ou quando os resultados são incongruentes em relação aos dos achados clínicos.

■ Tratamento

- Diuréticos e restrição de sal em pacientes com sinais ou sintomas de congestão.
- Redução da frequência cardíaca com o uso de betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou digitálicos.
- Anticoagulação: indicada na presença de fibrilação atrial, eventos tromboembólicos prévios ou evidência de trombo intracardíaco.
- Valvotomia por balão percutânea: indicada para pacientes sintomáticos (classe funcional NYHA II-IV) com estenose mitral moderada a grave, com morfologia valvar favorável, sem insuficiência mitral significativa e sem evidência de trombo em átrio esquerdo.

Também é recomendada para pacientes assintomáticos com pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) maior do que 50 mmHg, em repouso, ou maior do que 60 mmHg, com exercício, e em pacientes de alto risco cirúrgico.

- Cirurgia (valvotomia aberta, valvotomia fechada ou troca valvar mitral): indicada principalmente em pacientes sintomáticos (NYHA III-IV) não candidatos ao tratamento percutâneo.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

Definição

O aparato valvar mitral envolve os folhetos, as cordoalhas tendíneas, os músculos papilares e o ânulo mitral. Anormalidades em quaisquer dessas estruturas podem causar insuficiência mitral (IM) ou regurgitação mitral, que é definida por refluxo de sangue do VE ao AE durante a sístole, devido ao fechamento incompleto da valva mitral.

Epidemiologia

A IM afeta cerca de 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos. Nos países em desenvolvimento, há uma proporção maior de casos resultantes da cardiopatia reumática.

Etiologia

As principais causas de IM são prolapso de valva mitral (Quadro 7.1), cardiopatia reumática, endocardite infecciosa, calcificação anular, miocardiopatias e cardiopatia isquêmica.

Causas pouco frequentes incluem doenças vasculares do colágeno, trauma, síndrome hipereosinofílica, síndrome carcinoide, uso de drogas.

Patogênese

Na IM aguda, um aumento na pré-carga e uma diminuição na pós-carga causam aumento no volume diastólico final e esvaziamento mais completo do VE. Contudo, o

débito cardíaco anterógrado é reduzido, pois parte do volume ejetado regurgita para o átrio esquerdo. Além disso, a sobrecarga volumétrica sobre as câmaras esquerdas provoca pressões de enchimento mais elevadas e subsequente congestão pulmonar.

Na fase compensada crônica, o VE desenvolve hipertrofia excêntrica, com aumento do volume diastólico final, permitindo aumento também do débito cardíaco e manutenção de uma fração de ejeção elevada. Além da elevação da pré-carga e da redução da pós-carga, a complacência das câmaras esquerdas é aumentada, ocorrendo menores pressões de enchimento, com menos sintomas de insuficiência cardíaca. Na fase descompensada, ocorre disfunção miocárdica com queda da FE, redução do débito cardíaco, elevação de pressão nas câmaras esquerdas e síndrome congestiva.

Classificação

Ver Tabela 7.4.

Sinais e sintomas

Os sintomas mais comuns, quando presentes, são dispneia aos esforços e fadiga, devido à combinação de redução do débito cardíaco e aumento da pressão atrial esquerda. Pacientes com doença mais avançada e dilatação de VE podem apresentar insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática com congestão pulmonar e edema.

Exame físico

- Ictus hiperdinâmico desviado à esquerda.
- B1 hipofonética.
- Desdobramento amplo de B2.
- Presença de B3.
- Sopro holossistólico de alta frequência, mais audível no ápice, com irradiação para axila e região infraescapular. Ele aumenta de intensidade com elevação do retorno venoso (p. ex., agachamento) e a resistência vascular periférica (p. ex., exercício isométrico).

TABELA 7.4 Classificação da insuficiência mitral

Insuficiência mitral	Qualitativo			Quantitativo		
	Angiografia	Área do jato/área do átrio esquerdo	Vena contracta (diâmetro em cm)	Volume regurgitante (mL/batimento)	Fração regurgitante (%)	Área do orifício regurgitante (cm²)
Leve	1+	< 20%	< 0,3	< 30	< 30	< 0,20
Moderada	2+	20-40%	0,3-0,69	30-59	30-49	0,20-0,39
Grave	3-4+	> 40%	≥ 0,7	≥ 60	≥ 50	≥ 0,40

QUADRO 7.1 Prolapso de valva mitral

- **Prevalência:** 2,4% da população.
- **Ausculta:** clique sistólico e sopro mesotelsistólico mais audível no ápice; aumento da duração do sopro com manobra de Valsalva e ortostatismo.
- **Diagnóstico ecocardiográfico:** deslocamento sistólico superior dos folhetos da valva mitral no mínimo 2 mm acima do anel valvar.
- **Sintomas:** geralmente assintomáticos. Pode haver sintomas inespecíficos: fadiga, palpitações, ansiedade, síncope, pré-síncope, dor torácica.
- **Tratamento:** direcionado aos sintomas; condições geralmente benignas.

■ Exames complementares

O **ECG** pode apresentar sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas e, em alguns casos, fibrilação atrial e sobrecarga de VD (se HAP). A partir da **radiografia de tórax**, pode-se constatar cardiomegalia, aumento de átrio esquerdo e edema intersticial. O **ecocardiograma** é o exame escolhido para a realização do diagnóstico. O **cateterismo cardíaco** pode ser feito caso os exames não invasivos sejam inconclusivos ou caso haja incongruência entre achados clínicos e ecocardiográficos.

■ Tratamento

- Medidas para insuficiência cardíaca (ver Capítulo Insuficiência cardíaca).
- Redução da pós-carga com uso de vasodilatadores (p. ex., nitroprussiato, nifedipina, IECA), especialmente na insuficiência mitral aguda.
- Tratamento cirúrgico (reparo ou troca valvar mitral) é indicado principalmente em pacientes sintomáticos e assintomáticos com disfunção ventricular ($FE \leq 60\%$ e/ou diâmetro sistólico do VE ≥ 40 mm).

OUTRAS VALVOPATIAS

- **Estenose tricúspide:** quase sempre de etiologia reumática, acompanhada de acometimento mitral e/ou aórtico. A apresentação clínica inclui fadiga, turgência venosa jugular, hepatomegalia, ascite e edema periférico. No caso de EM associada, os sintomas de dispneia e ortopneia tornam-se leves ou ausentes devido ao hipofluxo para a circulação pulmonar. O sopro é diastólico, mais audível em BEE inferior, 4º espaço intercostal esquerdo (EIE), e aumenta com a inspiração. O tratamento envolve

uso de diuréticos, restrição salina e a correção percutânea ou cirúrgica.

- **Regurgitação tricúspide:** mais frequentemente funcional, secundária à dilatação do ânulo tricúspide e VD por hipertensão pulmonar. A insuficiência tricúspide primária pode ocorrer devido a doença congênita, reumática, endocardite, prolapso, síndrome carcinoide, entre outras. Os sintomas são ocasionados por baixo débito e insuficiência cardíaca direita. O sopro é holossistólico, mais audível em 4º EIE, BEE baixa, e aumenta com a inspiração. Outros sinais do exame físico são os de insuficiência cardíaca direita (ICD). Se não há hipertensão pulmonar, essa valvopatia costuma ser bem tolerada, não exigindo tratamento cirúrgico. Em casos selecionados, especialmente em associação à correção cirúrgica de doença mitral, pode ser realizada anuloplastia tricúspide ou troca valvar por prótese biológica.
- **Estenose pulmonar:** é mais comumente de origem congênita. Outras causas da doença são síndrome carcinoide e doença reumática. Adultos comestenose pulmonar grave podem apresentar dispneia ou fadiga aos esforços, desconforto torácico, síncope e pré-síncope. São achados de exame físico: sopro sistólico ejetivo mais audível em 2º EIE, clique de ejeção, impulso paraesternal esquerda (sobrecarga de VD) e sinais de ICD. A ocorrência de cianose sugere *shunt* direita-esquerda associado (p. ex., forame oval patente). As opções de tratamento são valvuloplastia percutânea ou correção cirúrgica.
- **Regurgitação pulmonar:** em geral é resultado de hipertensão arterial pulmonar (sopro de Graham Steell). Outras causas dessa regurgitação são endocardite, doença congênita, reumática, síndrome carcinoide, trauma, dilatação arterial pulmonar sem HAP e regurgitação residual após tratamento cirúrgico ou percutâneo de estenose pulmonar. Pode ser bem tolerada ou evoluir para insuficiência cardíaca direita. A partir do exame físico, constata-se sinais de sobrecarga de VD e sinais de ICD, bem como um sopro diastólico mais audível entre 2º e 4º EIE, acentuado pela inspiração. O tratamento geralmente é direcionado para a correção da doença primária (p. ex., endocardite ou HAP).

PRÓTESES VALVULARES CARDÍACAS

■ Próteses mecânicas

- Mais durabilidade.
- Mais trombogênicas → necessidade de anticoagulação.
- Indicadas para pacientes com menos de 65 anos.

■ Próteses biológicas

- Durabilidade limitada.
- Não há necessidade de anticoagulação.
- Indicadas para pacientes com mais de 65 anos; pacientes com predisposição a eventos hemorrágicos; pacientes com má adesão ao uso de anticoagulantes; mulheres que desejam engravidar (indicação classe IIb).

CASO CLÍNICO COMENTADO

O exame clínico do paciente sugere o diagnóstico de estenose aórtica (sopro característico, pulso *parvus* e *tardus*), justificando os sintomas de dispneia e angina aos esforços. Foram realizados os seguintes exames complementares: ECG com sobrecarga ventricular esquerda (Fig. 7.2); raio X de tórax (Fig. 7.3) que evidenciou cardiomegalia; ecocardiografia com estenose aórtica grave (gradiente médio = 97) e disfunção ventricular (FE 31%) com hipocinesia difusa.

Pela presença de sintomas (dispneia e angina), bem como de disfunção ventricular, apresenta indicação de tratamento cirúrgico.

Foi realizado cateterismo cardíaco pré-operatório que evidenciou artérias coronárias sem lesões. O paciente foi submetido à cirurgia de troca valvar aórtica por prótese mecânica sem intercorrências, achado transoperatório de valva aórtica bicúspide com grave calcificação. Ecocardiografia na ocasião da alta com prótese normofuncionante (gradiente médio = 24) e melhora da função ventricular (FE 45%).

LEITURAS RECOMENDADAS

Bickley LS, Hoekelman RA. Bates: propedêutica médica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol. 2006;48(3):e1-148.

Carabello BA. Modern Management of mitral stenosis. Circulation. 2005;112(3):432-7.

Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. Lancet. 2009;373(9672):1382-94.

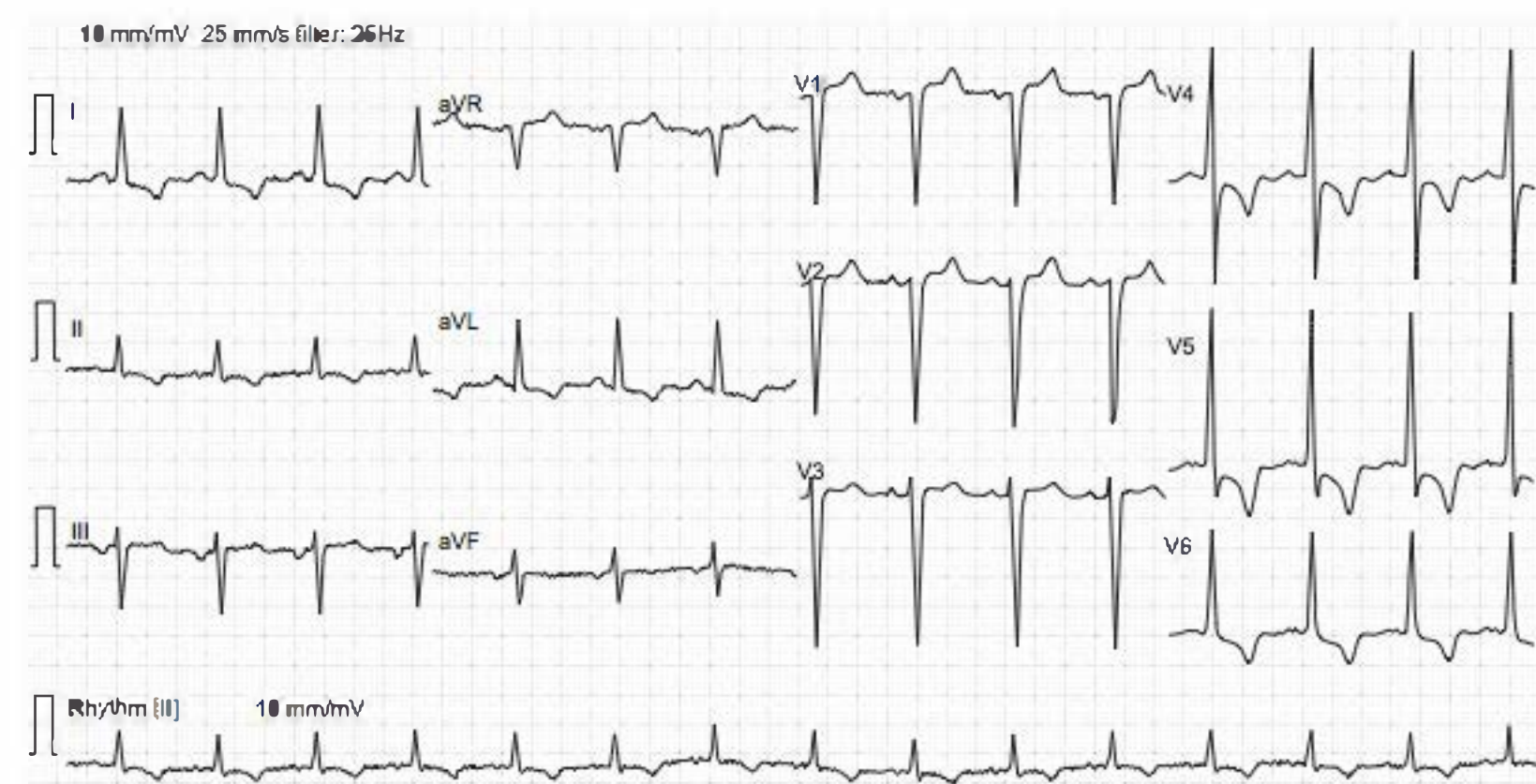


FIGURA 7.2

Eletrocadiograma com sobrecarga ventricular esquerda e alterações secundárias da repolarização ventricular.



FIGURA 7.2

Raio X de tórax com cardiomegalia.

Essop MR, Nkomo VT. Rheumatic and nonrheumatic valvular heart disease: Epidemiology, management and prevention in Africa. Circulation. 2005;112(23):3584-91.

Grimard BH, Larson JM. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2008;78(6):717-24.

Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Mauer G. Aortic regurgitation. Heart. 2006;92(7):994-1000.

Meira A, Maria Z, Castilho SRT, Barros MVL, Vitareli AM, Capanema FD, et al. Prevalência da febre reumática em crianças de uma escola da rede pública de Belo Horizonte. Arq Bras Cardiol. 1995;65(4):331-4.

Endocardite infecciosa

Sergio Henrique Prezzi
Guilherme Heiden Teló

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 62 anos, com história clínica de troca valvar aórtica há seis meses, procura atendimento médico por sentir mal-estar e ter febre alta há cinco dias. Ele afirma não apresentar sintomas respiratórios, geniturinários ou gastrintestinais. Ao realizar exame, verificou-se estado geral regular: taquicardia (frequência cardíaca: 110 bpm); temperatura axial de 39,2°C; aparelho cardiovascular: ritmo regular, bulhas normofonéticas, 2 tempos, sopro diastólico em base; aparelho respiratório: murmúrio vesicular normal, sem ruídos adventícios; abdome: depressível, indolor, ruídos hidroaéreos aumentados; extremidades: bem perfundidas, sem edema. Na investigação inicial, constatou-se: hemograma evidenciando leucocitose com desvio à esquerda, velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C-reativa elevados, eletrocardiograma e raio X de tórax normais. Foram solicitados exames culturais e ecocardiograma transtorácico para elucidação do caso clínico.

DEFINIÇÃO

A endocardite infecciosa ocorre na superfície endotelial do coração, com acometimento principal das valvas cardíacas. Sua lesão característica, a vegetação, é uma massa amorfa constituída de fibrina, plaquetas, células inflamatórias e microrganismos que se aderem às valvas cardíacas, próteses valvares, locais de defeitos septais (*shunts*) ou endocárdio mural.

A endocardite aguda tem início geralmente entre 2 a 6 semanas, com quadro de febre alta e sinais de toxemia. Já a endocardite subaguda tem quadro clínico insidioso (> 6 semanas), com febre baixa e sintomas constitucionais.

EPIDEMIOLOGIA

Houve um aumento na faixa etária dos indivíduos com endocardite, especialmente nos países desenvolvidos, relacionados às doenças valvares degenerativas (mitral e aórtica), em contraposição ao declínio da doença reumática.

Um subgrupo importante em jovens contempla os usuários de drogas injetáveis (tricúspide).

Na infância, geralmente está relacionada com cardiopatias congênitas.

Lesões de risco para endocardite

- Valvas cardíacas protéticas
- Endocardite prévia
- Coarctação aórtica
- Cardiopatias congênitas cianóticas complexas
- Derivações cirúrgicas sistêmico-pulmonares
- Doença reumática
- Doença cardíaca degenerativa
- Miocardiopatia hipertrófica
- Prolapso mitral com regurgitação ou espessamento valvar
- Outras cardiopatias congênitas (exceto comunicação interatrial tipo *ostium secundum*)

PATOGÊNESE

- Lesão endotelial (fluxo de alta velocidade – condições predisponentes).
- Deposição de plaquetas e fibrinas (superfície atrial das valvas tricúspide e mitral; superfície ventricular das valvas aórtica e pulmonar) → **endocardite trombótica não bacteriana**.
- Episódios de bacteriemia:
 - procedimentos dentários com sangramento;
 - procedimentos geniturinários;
 - procedimentos respiratórios;
 - procedimentos gastrintestinais;
 - procedimentos cutâneos.

Adesão e multiplicação de microrganismos → **endocardite infecciosa**.

ETIOLOGIA

Valva nativa

Endocardite aguda: *Staphylococcus aureus*, enterococos.

Endocardite subaguda: *Spretococcus viridans*, enterococos, *Spretococcus bovis* (pólipos intestinais), HACEK.

Usuários de drogas injetáveis: *Staphylococcus aureus* (tricúspide).

Valva protética

Início precoce (< 12 meses): *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, bacilos gram-negativos, fungos.

Início tardio (> 12 meses): patógenos semelhantes aos da infecção de valva nativa.

Manifestações clínicas

Gerais – febre (mais comum), mal-estar, perda ponderal, sudorese noturna, náuseas, vômitos, fator reumatoide positivo

Cardíacas – sopro (mais comum), insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular, pericardite, abscessos

Neurológicas – acidente vascular cerebral, aneurismas micóticos

Renais – glomerulonefrite, insuficiência renal, infartos renais

Hematológicas – anemia normocítica e normocrômica, elevação de VSG, leucocitose, infarto esplênico, esplenomegalia

Articulares – artralguas, mialgias

Periféricas – petéquias, hemorragias subungueais, nódulos de Osler (lesões dolorosas em polpas digitais,

imunológicas), manchas de Janeway (lesões hemorrágicas, indolores, embolização séptica), manchas de Roth (lesões ovais retinianas, imunológicas)

Pulmonares – embolia pulmonar (tricúspide)

SINAIS E SINTOMAS

O quadro clínico da endocardite depende dos seguintes fatores:

- Resposta inflamatória (produção de citocinas).
- Resposta imunológica (produção de imunocomplexos).
- Infecção de sítios distantes.
- Embolização de fragmentos da vegetação.
- Comprometimento local.

DIAGNÓSTICO

■ Critérios de Duke modificados

Critérios maiores

Hemocultura positiva

Microrganismos típicos em duas hemoculturas separadas (*S. viridans*, *S. bovis*, HACEK, *S. aureus*, enterococo adquirido na comunidade).

Hemoculturas persistentemente positivas (todas de três ou a maioria de quatro hemoculturas com intervalo de 1 h ou apenas duas com intervalo de 12 h).

Cultura única positiva para *Coxiella burnettii*.

Evidência de envolvimento endocárdico

Ecocardiograma positivo (massa oscilante sobre a valva, estruturas de suporte, trajeto dos jatos regurgitantes ou material implantado; abscesso; deiscência de prótese).

Regurgitação valvar nova.

Critérios menores

Lesão cardíaca predisponente ou uso de drogas injetáveis.

Febre de 38°C ou mais.

Fenômenos vasculares: embolia arterial importante, infartos sépticos pulmonares, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, manchas de Janeway.

Fenômenos imunológicos: glomerulonefrite, nódulos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide.

Evidências microbiológicas que não preenchem o critério maior.

Evidências ecocardiográficas que não preenchem o critério maior.

Diagnóstico definitivo – critério histopatológico; dois critérios maiores; um critério maior e três menores; cinco critérios menores.

Diagnóstico possível – um critério maior e um menor; três critérios menores.

Ecocardiograma transtorácico: abordagem inicial para a maioria dos pacientes.

Ecocardiograma transesofágico: maior sensibilidade, abordagem inicial se houver alto risco (especialmente presença de próteses valvares) ou moderada a alta suspeição clínica. Também é recomendado para identificação de complicações.

TRATAMENTO

Profilaxia (amoxicilina, 2 g, VO, 1 h antes do procedimento) é recomendada em situações restritas, como procedimentos dentários com manipulação da gengiva, na região periapical dentária ou perfuração da mucosa oral; procedimentos invasivos do trato respiratório com incisão ou biópsia da mucosa; procedimento cirúrgico com envolvimento de pele ou tecido musculoesquelético infectado.

A profilaxia também é indicada para as situações apresentadas a seguir:

- Prótese valvar.
- Endocardite infecciosa prévia.
- Cardiopatias congênitas:
 - Cianótica não reparada;
 - Reparadas com material protético ou dispositivos durante os primeiros seis meses após o procedimento.
 - Reparada, porém com defeitos residuais.
- Transplantados cardíacos (desenvolvimento de valvulopatias).

Tratamento empírico (sem germe identificado)

No tratamento empírico, considerar:

Valva nativa: penicilina cristalina, de 2 a 3 milhões U, 4/4 h, + oxacilina, 2 g, 4/4 h, + gentamicina, 1 mg/kg, 8/8 h.

Valva protética: vancomicina 1 g, 12/12 h, + gentamicina, 1 mg/kg, 8/8 h.

Após identificação do germe pela hemocultura, o esquema de antibiótico deve ser ajustado.

Tratamento cirúrgico

A opção de tratamento cirúrgico na endocardite bacteriana pode ser considerada em pacientes com instabilidade

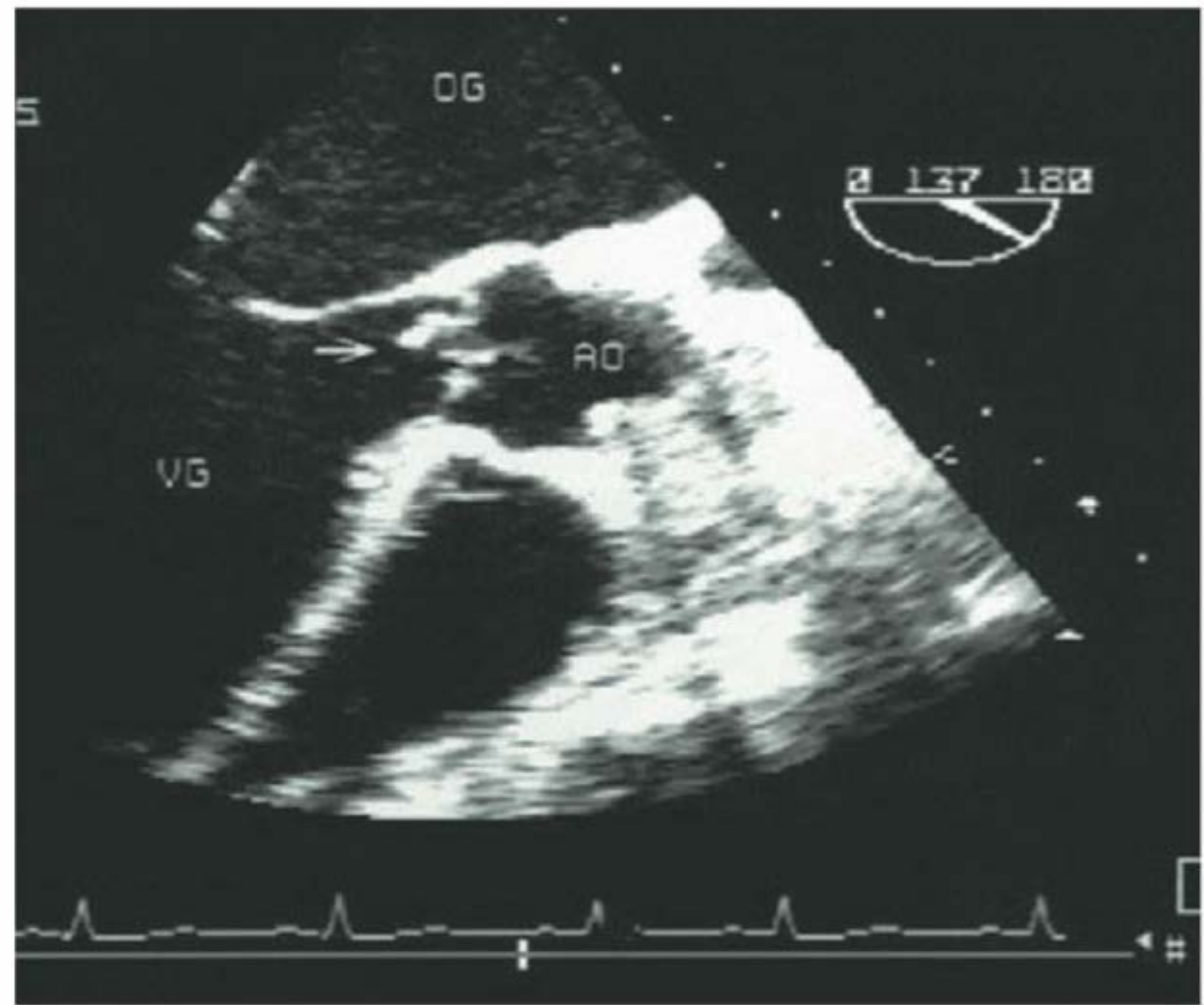


FIGURA 8.1

Ecocardiograma transesofágico que demonstra imagem filamentar, móvel aderida aos folhetos da prótese valvar aórtica, compatível com vegetação.

clínica, como os que apresentam insuficiência cardíaca grave, devido à disfunção valvular, ou comprometimento hemodinâmico secundário, devido à insuficiência mitral ou aórtica.

Outras condições, como endocardite por germes resistentes, formação de abscesso perivalvar, eventos embólicos ou grandes vegetações, também são potenciais indicações cirúrgicas.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão foi submetido ao ecocardiograma transtorácico, que não possibilitou identificação de vegetação, porém evidenciou leve regurgitação valvar aórtica. Tendo em vista alta suspeição clínica, realizou-se, de forma complementar, ecocardiograma transesofágico, que demonstrou imagem filamentar, móvel, aderida aos folhetos da prótese valvar aórtica, compatível com vegetação (Fig. 8.1). Posteriormente, duas hemoculturas identificaram o germe *S. aureus*, confirmando o diagnóstico de endocardite infecciosa (2 critérios maiores – Duke modificado). Esse caso atenta para a suspeição clínica de endocardite em pacientes com condições predisponentes (especialmente próteses valvares e endocardite prévia) e febre, especialmente se há sopro cardíaco associado. Ademais, destaca-se a necessidade de complementação de exame com o ecocardiograma transesofágico nesse subgrupo de pacientes (sensibilidade de cerca de 90%).

LEITURAS RECOMENDADAS

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111(23):e394-434.

Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

Evangelista A, Gonzales-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004;90(6):614-7.

Hill EE, Herijgers P, Herregods MC. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(1):5-12.

Kini V, Logani S, Ky B. Transthoracic and transesophageal echocar-

diography for the indication of suspected infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):396-402.

Paterick T, Nishimura R, Steckelberg J. Complexity and subtlety of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(5):615-21.

Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis. Who and when? *Circulation*. 2010;121(9):1141-52.

Que I, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):322-36.

Tornos P, Gonzales Alujas T, Thuny F. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol*. 2011;36(5):175-222.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-54.

Doença vascular periférica

Marco Aurélio Grüdtner
Adamastor H. Pereira

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 76 anos, tabagista e hipertensa, procura auxílio médico devido a desconforto na panturrilha esquerda durante a deambulação, iniciado há cerca de um ano, que alivia após repouso. A paciente relata piora nas últimas semanas, limitando suas atividades diárias, inclusive com episódios de dor noturna. Ao realizar exame clínico, verificou-se que apresenta ausência de pulsos no membro inferior esquerdo, com enchimento capilar lento, unhas hipertróficas e discreta diminuição da temperatura em relação à extremidade contralateral. A paciente ainda apresenta pulsos periféricos no membro inferior direito de 2/2+ e índice de pressão sistólica tornozelo-braço (ITB) de 0,6 à esquerda e de 1,0 à direita. Investigação complementar com ultrassonografia Doppler apontou ausência de fluxo na artéria ilíaca externa esquerda e ondas monofásicas de baixa amplitude no segmento femoropoplíteo e nas artérias da perna à esquerda. Foi indicada arteriografia (Fig. 9.1) seguida de angioplastia transluminal percutânea com implante de *stent* na artéria ilíaca externa esquerda.

DEFINIÇÃO

Para o propósito deste capítulo, o termo “doença vascular periférica” refere-se à doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), uma definição clínica mais específica que denota o comprometimento aterosclerótico e/ou tromboembólico da aorta e seus ramos, particularmente as artérias dos membros inferiores, excluindo as artérias coronárias e cerebrais.

PATOGÊNESE

A DAOP altera a estrutura e a função arterial normal, causando estenoses e/ou oclusões que reduzem o fluxo arterial durante o exercício ou o repouso.

A isquemia de membros inferiores pode ser classificada como funcional ou crítica. A isquemia funcional ocorre quando o fluxo arterial é insuficiente durante o exercício e apresenta-se clinicamente como claudicação intermitente. Já na isquemia crítica, há redução no fluxo arterial mesmo em repouso, e ela é definida por presença de dor



FIGURA 9.1
Angiografia por subtração digital com oclusão da artéria ilíaca externa esquerda após seu local de origem (seta).

no repouso ou lesões tróficas nos membros inferiores. Nessa última situação, existe risco de perda do membro se um fluxo arterial adequado não for restabelecido por intervenção cirúrgica ou endovascular. O mecanismo

fisiopatológico da isquemia arterial baseia-se na presença de uma estenose que progride para uma oclusão arterial, resultando no desenvolvimento, em maior ou menor grau, de vasos colaterais. Na ocorrência abrupta de desequilíbrio entre as necessidades do tecido periférico e o suprimento sanguíneo, por um evento na placa aterosclerótica, é estabelecida uma situação de isquemia aguda de origem trombótica. Entretanto, devido a presença da circulação colateral, a isquemia é mais bem tolerada do que nos eventos agudos associados à embolia arterial. As manifestações clínicas de DAOP também dependem, além da presença da circulação colateral, da extensão da lesão aterosclerótica e do número de segmentos arteriais afetados pelo processo oclusivo.

EPIDEMIOLOGIA

A DAOP é um marcador de aterosclerose sistêmica. Sua prevalência tem sido definida em diversos estudos epidemiológicos devido à ocorrência de claudicação intermitente como um marcador sintomático da doença ou de um índice de pressão sistólica tornozelo-braço (ITB) anormal, o teste não invasivo mais utilizado. O ITB é uma comparação entre a pressão sanguínea sistólica da artéria tibial posterior ou pediosa com a da artéria braquial, utilizando-se um aparelho Doppler portátil de onda contínua. A gravidade da DAOP pode ser definida com base nos valores do ITB (Tab. 9.1). A prevalência da DAOP tem sido estimada em torno de 3 a 10% na população americana, atingindo 15 a 20% da população acima dos 70 anos quando se utiliza um método objetivo como o ITB. Um ITB em repouso menor ou igual a 0,90 é causado por uma estenose arterial hemodinamicamente significativa, sendo, em geral, utilizado como uma definição hemodinâmica de DAOP. Entretanto, indivíduos com diabetes melito de longa data, pacientes com insuficiência renal crônica e idosos com artérias extremamente calcificadas podem apresentar artérias incompressíveis e ITB falsamente elevado. Nesses casos, diferentes alternativas diagnósticas devem ser utilizadas, como o índice polegar-braço, o exame das pressões segmentares ou a ultrassonografia Doppler arterial para confirmar o diagnóstico de DAOP.

TABELA 9.1 Interpretação do índice de pressão sistólica tornozelo-braço (ITB)

ITB	Interpretação
> 1,3	Não compressível
0,91-1,29	Normal
0,41-0,90	DAOP leve a moderada
0-0,4	DAOP grave

A DAOP pode apresentar-se em formas subclínicas, sendo detectada por técnicas de imagem vascular antes mesmo que cause sintomas clínicos ou alteração no ITB. Para cada paciente com DAOP sintomática, estima-se que existam, pelo menos, três ou quatro indivíduos assintomáticos. A medida da espessura médio-intimal na carótida ou femoral por meio do ecodoppler, por exemplo, pode detectar facilmente formas iniciais de DAOP em populações de risco.

O paciente com DAOP tem múltiplos fatores de risco para aterosclerose e extensa doença aterosclerótica, que aumentam as chances de ocorrência de eventos cardiovasculares, similar aos pacientes com doença coronariana. O ITB menor ou igual a 0,9 é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares. Portanto, as recomendações atuais dos consensos internacionais identificam os pacientes com DAOP como uma população de alto risco que necessita de modificação desses fatores de risco e terapia antitrombótica para redução de eventos cardiovasculares.

Os fatores de risco para aterosclerose bem conhecidos, como idade, sexo masculino, tabagismo, diabetes, dislipidemia, hipertensão e hiper-homocisteinemia, aumentam a probabilidade de DAOP, assim como de outras manifestações da aterosclerose.

Uma vez que a DAOP, a doença arterial coronariana e a doença arterial cerebral são manifestações da aterosclerose, não é surpresa a presença associada dessas três condições no mesmo paciente. Além disso, é importante ressaltar que o prognóstico do paciente com DAOP está relacionado ao risco aumentado de eventos isquêmicos coronarianos ou cerebrais. Estes mais frequentes do que os eventos isquêmicos em membros inferiores, seja o paciente assintomático ou sintomático. Os pacientes com DAOP, mesmo sem história de infarto do miocárdio ou de acidente vascular cerebral isquêmico, apresentam aproximadamente o mesmo risco relativo de morte por causas cardiovasculares que os pacientes com história de doença coronariana ou cerebrovascular.

SINAIS E SINTOMAS

A apresentação clínica de DAOP é muito variável. Os sintomas isquêmicos podem ser graduados de acordo com a classificação de Fontaine ou de Rutherford (Tab. 9.2).¹ O paciente pode ser assintomático ou apresentar claudicação intermitente, dor atípica na perna, dor isquêmica de repouso, úlcera isquêmica e/ou gangrena. A DAOP é frequentemente não diagnosticada, pois até 50% dos pacientes apresentam sintomas atípicos ou são completamente assintomáticos. Por essa razão, o ITB deve ser realizado no paciente potencialmente em risco, independentemente dos sintomas. Um ITB menor do que 0,9 é considerado diagnóstico de DAOP e um preditor independente de mortalidade. A DAOP apresenta duas consequências bastante significativas: a

TABELA 9.2 Classificações de Fontaine e de Rutherford

Classificação de Fontaine		Classificação de Rutherford		
Estágio	Manifestação clínica	Grau	Categoria	Manifestação clínica
I	Assintomático	0	0	Assintomático
IIa	Claudicação leve	I	1	Claudicação leve
IIb	Claudicação de moderada a grave	I	2	Claudicação moderada
III	Dor isquêmica de repouso	I	3	Claudicação grave
IV	Úlcera ou gangrena	II	4	Dor isquêmica de repouso
		III	5	Lesão tecidual menor
		III	6	Lesão tecidual maior

primeira é relacionada à claudicação, com consequente perda na qualidade de vida, devido ao desconforto e à dor que limitam a deambulação; e a segunda diz respeito ao aumento significativo na morbidade cardiovascular (infarto agudo do miocárdio [IAM] e acidente vascular cerebral [AVC]) e na mortalidade cardiovascular e geral. O tratamento da DAOP, portanto, deve ser direcionado não apenas ao manejo dos sintomas isquêmicos dos membros inferiores, mas fundamentalmente à redução do risco cardiovascular global.

■ Claudicação intermitente

A claudicação é a manifestação sintomática típica da DAOP e apresenta-se como um desconforto muscular no membro inferior, desencadeado e reproduzido por exercício, com alívio depois de cerca de 10 minutos de repouso. Os pacientes podem descrever o sintoma como fadiga muscular, dolorimento ou mesmo câibras durante o exercício, tendo como local, em geral, a panturrilha, mas eventualmente as coxas ou as nádegas. A claudicação intermitente típica ocorre em cerca de um terço dos pacientes com DAOP e pode não ocorrer em pacientes com comorbidades importantes que limitam a atividade física (p. ex., ICC, DPOC grave, doença musculoesquelética).

■ Isquemia crítica

A isquemia crítica é a mais grave manifestação clínica da DAOP. O paciente relata típica dor isquêmica crônica de repouso ou apresenta lesões cutâneas isquêmicas, sejam úlceras, placas de necrose ou gangrena. O termo é geralmente reservado para pacientes com doença crônica, definida devido à presença de sintomas por mais de duas semanas. É importante diagnosticar a isquemia crítica em função do prognóstico de alto risco de perda da extremidade que ela confere, ao contrário da claudicante, e de

eventos vasculares fatais e não fatais, como IAM e AVC. Estudos observacionais de pacientes com isquemia crítica não candidatos a revascularização sugerem que, após um ano, apenas 50% desses pacientes estarão vivos sem uma amputação, 25% terão morrido e outros 25% estarão amputados.¹ Tais dados são alarmantes, uma vez que o prognóstico é similar ao de muitas neoplasias malignas.

■ Isquemia aguda

A isquemia aguda é conceituada como qualquer diminuição súbita na circulação arterial de uma extremidade com risco potencial à viabilidade desta. O tempo de evolução até o atendimento do paciente está normalmente associado à gravidade da isquemia, com quadros mais dramáticos em pacientes com pouca circulação colateral e/ou extensa trombose do leito arterial. A história clínica deve incluir os sintomas relativos à presença e à gravidade da isquemia aguda, bem como a história pregressa de claudicação, intervenções arteriais prévias percutâneas ou cirúrgicas e comorbidades. Os sintomas estão relacionados basicamente à dor e/ou à função da extremidade, e os achados do exame físico incluem dor, ausência de pulsos distais à oclusão, palidez, esfriamento, parestesia e paralisia. A presença de paralisia é um sinal de mau prognóstico. Rigidez, edema muscular ou dor à movimentação passiva são sinais tardios de isquemia avançada e provável necrose tecidual. Os pacientes com suspeita de isquemia aguda devem ser avaliados imediatamente pelo cirurgião vascular e, se indicado, revascularizados, uma vez que a lesão nervosa e muscular ocorre em algumas horas.

DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial inclui história clínica e exame físico que envolve a avaliação dos pés para sinais de isquemia aguda

ou crônica, com palpação de todos os pulsos periféricos e pesquisa de sopros em artérias femorais, atentando-se para perda de pelos, cor e alterações tróficas da pele. O abdome deve ser avaliado para evidência de sopros ou massa pulsátil. Os pulsos periféricos dos membros superiores também devem ser avaliados, assim como a presença de sopros em artérias carótidas. A pressão sanguínea deve ser medida em ambos os braços. O ITB é o melhor teste de triagem inicial para ser realizado em pacientes com suspeita de DAOP. Outros testes não invasivos, como as medidas das pressões segmentares nos membros inferiores e a pletismografia, são raramente utilizados, especialmente após o advento da ultrassonografia Doppler.

■ Exames de imagem

Ultrassonografia Doppler

A ultrassonografia Doppler arterial dos membros inferiores é útil para confirmar a localização, a morfologia e a extensão da DAOP com sensibilidade e especificidade maior do que 90%. É um exame não invasivo e de relativo baixo custo que acrescenta informações anatômicas e funcionais, facilitando o planejamento terapêutico endovascular ou cirúrgico.

O fluxo arterial normal nos membros inferiores apresenta morfologia trifásica, enquanto o padrão monofásico de baixa amplitude é característico do segmento pós-oclusivo (Fig. 9.2 A e B). As limitações incluem menor acurácia para a avaliação do segmento aortoiliaco em pacientes obesos ou com cirurgias abdominais prévias, artérias grosseiramente calcificadas, que impedem a avaliação pela ultrassonografia Doppler, e a reduzida sensibilidade para avaliar estenoses significativas em pacientes com lesões sequenciais. Por ser um exame aparelho e operador

dependente, há a necessidade de conhecer a procedência e a confiabilidade do exame.

Angiotomografia computadorizada (ATC)

A ATC é um exame de custo maior do que o ecodoppler e que apresenta atualmente excelentes imagens do sistema vascular, permitindo, inclusive, a avaliação de artérias previamente submetidas ao implante de *stents* (Fig. 9.3). Entretanto, há a necessidade de exposição à radiação e o uso de contraste potencialmente nefrotóxico. Artérias extremamente calcificadas também interferem no exame.

Angiorressonância magnética (ARM)

As vantagens da ARM em relação à ATC devem-se ao fato de ser um exame não invasivo e sem a necessidade de exposição à radiação. Entretanto, pacientes com marca-passos permanentes, desfibriladores, implantes cocleares e cliques de aneurismas cerebrais não devem ser expostos ao campo magnético. A principal questão, além do custo mais elevado em relação aos métodos anteriores, talvez seja a claustrofobia, que exclui aproximadamente 10% dos pacientes da realização do exame.

O uso do contraste paramagnético gadolínio em pacientes com insuficiência renal crônica também tem sido evitado por sua suposta associação ao desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica.

Angiografia por subtração digital (ASD).

A angiografia é considerada o padrão-ouro no diagnóstico da DAOP. Todavia, é um exame invasivo, com uso de contraste potencialmente nefrotóxico, e que raramente é necessário com finalidade diagnóstica. A angiografia na DAOP tem sido destinada aos procedimentos endovasculares ou para o planejamento cirúrgico.

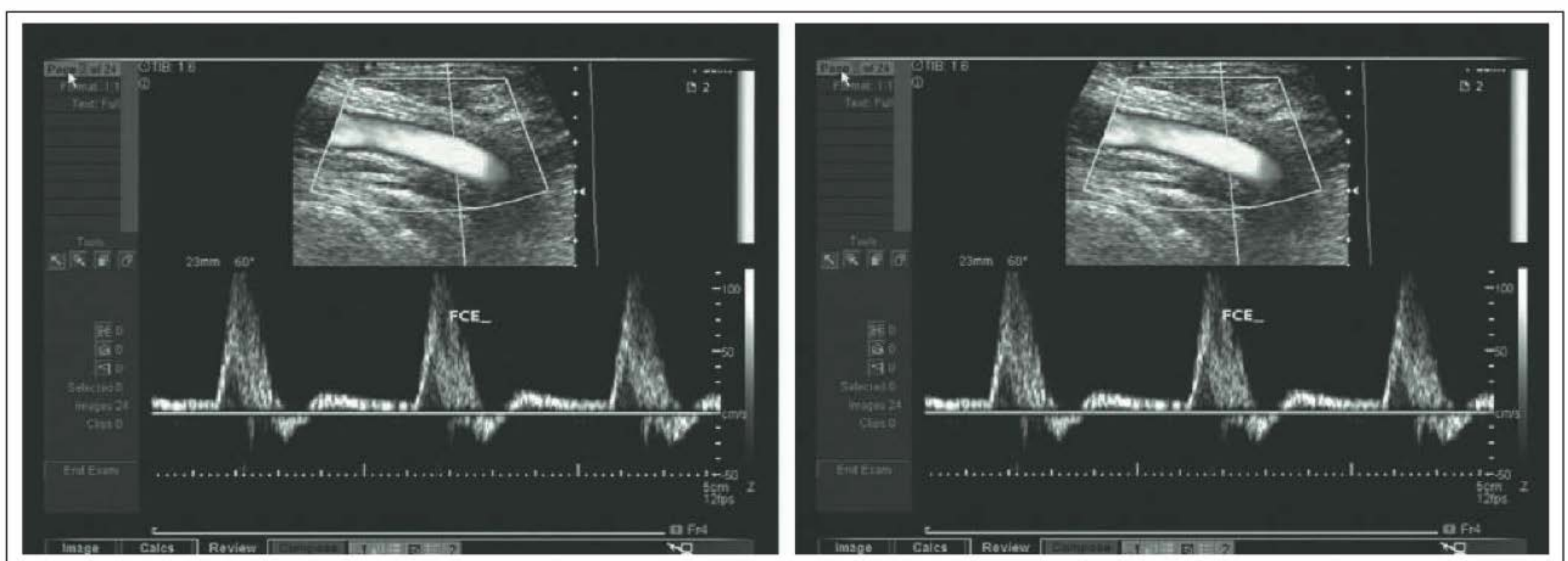


FIGURA 7.2

(A) Fluxo trifásico normal em artéria femoral comum. (B) Fluxo monofásico de baixa amplitude em artéria tibial anterior (padrão pós-oclusivo).

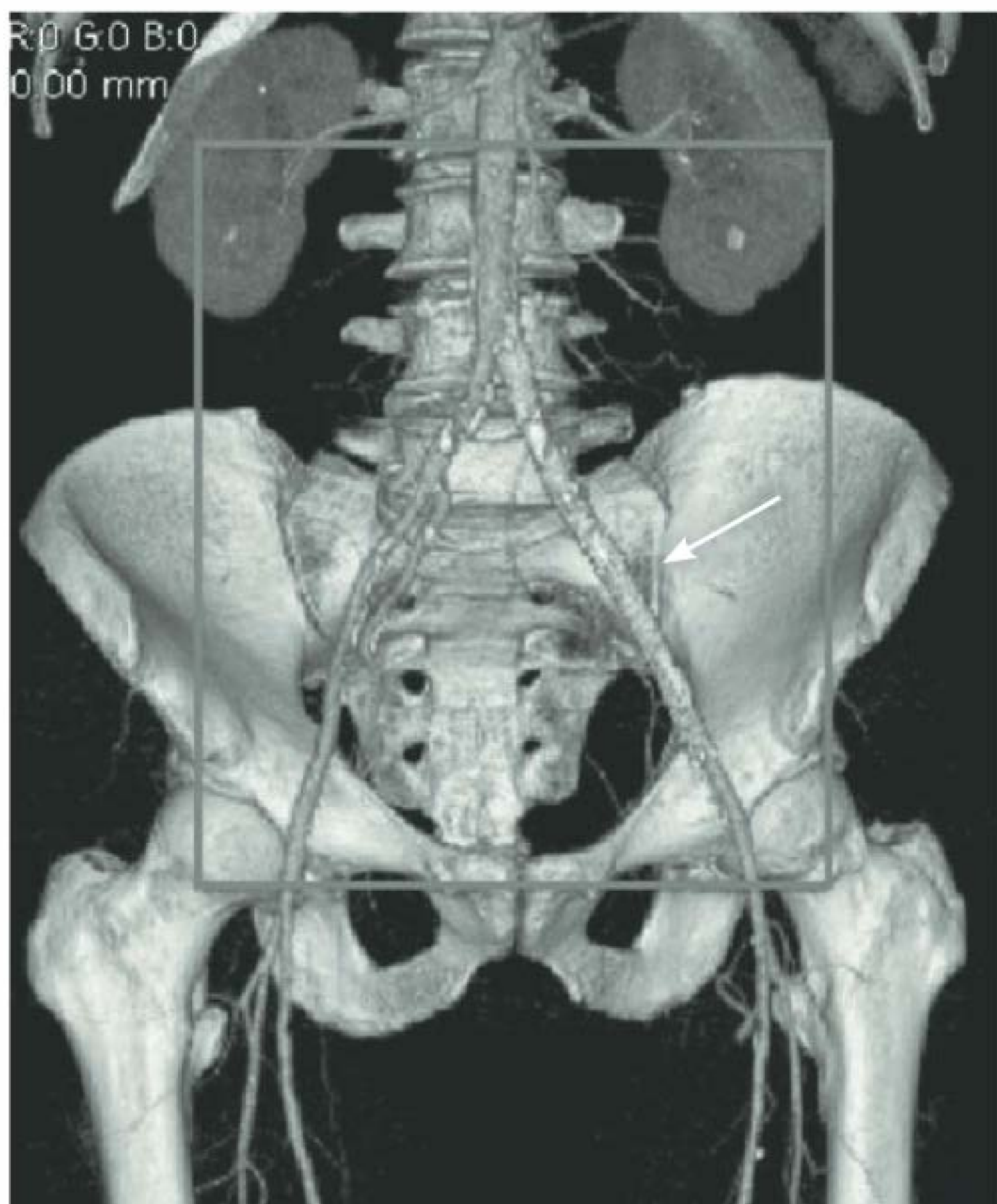


FIGURA 7.2

Angiotomografia com reconstrução 3D e *stent* no segmento ilíaco à esquerda (seta).

TRATAMENTO

Apesar de as evidências científicas atuais observarem que os pacientes com DAOP apresentam risco elevado de IAM, AVC e morte, eles frequentemente não são tratados, pois não recebem terapia antiplaquetária ou estatinas com a mesma frequência que os pacientes com doença coronariana. Portanto, é fundamental um alto índice de suspeição clínica no paciente em risco, mesmo que seja assintomático.

O tratamento clínico da DAOP tem dois objetivos: a melhora funcional do membro inferior e a prevenção dos eventos relacionados à distribuição multifocal da doença aterosclerótica. As recomendações atuais de tratamento da DAOP incluem abstenção do tabagismo; estatinas para reduzir LDL para menos de 100 mg/dL; terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico ou clopidogrel para pacientes com história de DAOP sintomático; programa de exercício supervisionado para pacientes com claudicação, controle da HAS e da glicemia.

O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III, na dose de 100 mg, VO, de 12/12 h, parece ser o medicamento mais útil para o manejo da claudicação intermitente, aumentando a distância de marcha e os escores de qualidade de vida.

Nos pacientes com indicação de tratamento intervencionista, seja por claudicação intermitente limitante ou

isquemia crítica, a indicação de tratamento endovascular ou cirúrgico deve considerar a topografia e a anatomia da lesão arterial, bem como as comorbidades do paciente. De modo geral, as lesões ateroscleróticas estenóticas e curtas são consideradas para tratamento endovascular. Já as lesões oclusivas e multissegmentares são preferencialmente tratadas por métodos cirúrgicos. Entretanto, em razão do desenvolvimento tecnológico e por sua natureza menos invasiva, os métodos endovasculares são cada vez mais considerados como primeira opção, principalmente em situações nas quais a melhora sintomática a curto e longo prazo é equivalente aos métodos cirúrgicos.

Nos pacientes com isquemia aguda, o objetivo da intervenção é claramente evitar a trombose secundária com piora da isquemia. Portanto, a anticoagulação com heparina não fracionada intravenosa é indicada de imediato. A terapia trombolítica direcionada por cateter pode ser indicada em pacientes com graus menos avançados de isquemia e parece apresentar vantagens em termos de morbimortalidade em relação ao tratamento cirúrgico, mas demanda tempo e custos superiores.

O tratamento cirúrgico por meio do cateter de Fogarty é indicado em casos de embolia aguda, e o *bypass* arterial é reservado para casos de trombose arterial não tratável por método endovascular.

Na decisão de amputação e na escolha do nível da amputação, deve-se levar em consideração o potencial de cicatrização, o grau de reabilitação e a qualidade de vida do paciente. Uma amputação maior (acima do tornozelo), na isquemia crítica, é indicada se existe infecção grave com ameaça a vida do paciente, a dor isquêmica de repouso não é controlada e existe necrose extensa do pé e/ou da perna. Entretanto, a revascularização arterial continua sendo o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com DAOP e pode evitar muitas amputações.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A presença de pulso femoral palpável no membro inferior esquerdo após o tratamento endovascular atesta o sucesso hemodinâmico dessa intervenção. A melhora sintomática é evidente, com a paciente relatando ausência de claudicação intermitente mesmo para longas distâncias. Nesse caso, como a doença era restrita à artéria ilíaca externa, todos os pulsos periféricos agora são palpáveis no membro inferior esquerdo, e o ITB é de 1,0.

O acompanhamento clínico dessa paciente envolve o tratamento continuado das comorbidades e dos fatores de risco, o exame clínico e a medida seriada do ITB, bem como o ecodoppler arterial na tentativa de se diagnosticar uma reestenose intra-*stent* antes do desenvolvimento de novos sintomas isquêmicos.

REFERÊNCIA

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis - CAREFUL study: a national, multi-center, cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:4.

Egorova NN, Guillaume S, Gelijns A, Morrissey N, Dayal R, McKinsey JF, et al. An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety. *J Vasc Surg.* 2010;51(4):878-85.

Falluji N, Mukherjee D. Contemporary management of infrapopliteal peripheral arterial disease. *Angiology.* 2011;62(6):490-9.

Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1861-7.

Kasapis C, Gurm HS. Current approach to the diagnosis and treatment of femoral-popliteal arterial disease: a systematic review. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(4):296-311.

Kiernan TJ, Hynes BG, Ruggiero NJ, Yan BP, Jaff MR. Comprehensive evaluation and medical management of infrainguinal peripheral artery disease: "when to treat, when not to treat". *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010;13(1):2-10.

Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2009;16(2 Suppl 2):1131-62.

Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):370-82.

McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med.* 2006;73 Suppl 4:S2-7.

Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D, et al. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):572-80.

Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):305-11.

Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Peripheral artery disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(9):969-82.

Yan BP, Moran D, Hynes BG, Kiernan TJ, Yu CM. Advances in endovascular treatment of critical limb ischemia. *Circ J.* 2011;75(4):756-65.

Aneurismas da aorta

Adamastor H. Pereira
Alexandre Araujo Pereira

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 75 anos, branco, com história de hipertensão arterial sistêmica, tabagismo ativo e infarto agudo do miocárdio (IAM) há cerca de cinco anos, procurou o ambulatório de cirurgia vascular após receber o diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal (AAA) em um exame realizado devido a dor epigástrica inespecífica. O paciente nega qualquer sintoma no momento. Ao realizar exame, verifica-se: sinais vitais estáveis e massa pulsátil na região epigástrica, sem outros achados significativos. Ao realizar investigação complementar, constata-se: hemograma sem particularidades, ecocardiograma com fração de ejeção (FE): 23%, espirometria evidenciando VEF1: 33% do previsto, creatinina: 1,8 mg/dL e tomografia de abdome (Fig. 10.1) com AAA de 5,1 cm de diâmetro e 6,1 cm de comprimento.

DEFINIÇÃO

O aneurisma é definido como uma dilatação focal de uma artéria, apresentando aumento de mais de 50% em relação ao diâmetro normal do vaso. Quando esse aumento não alcança 50% do diâmetro original, trata-se de ectasia. Arteriomegalia, por sua vez, é um alargamento difuso, não focal, de uma artéria, com aumento do diâmetro superando 50% do esperado. Como o diâmetro-padrão de uma artéria pode variar conforme gênero, idade e compleição física, pode-se considerar o diâmetro proximal à dilatação como normal e utilizá-lo para comparação. Visando uma padronização, utiliza-se o valor de 2 cm como a média do diâmetro da aorta abdominal, sendo esta considerada, portanto, aneurismática quando atinge mais de 3 cm.

O aneurisma deve, obrigatoriamente, apresentar as três camadas na parede arterial: íntima, média e adventícia. Essa definição estabelece a diferença entre aneurisma verdadeiro e falso. Esse último, o pseudoaneurisma, relaciona-se com a ruptura ou seção parcial da parede e delimitação do hematoma pelos tecidos periarteriais. Os aneurismas arteriais podem ainda ser classificados de acordo com forma (p. ex., sacular, fusiforme, bocela-

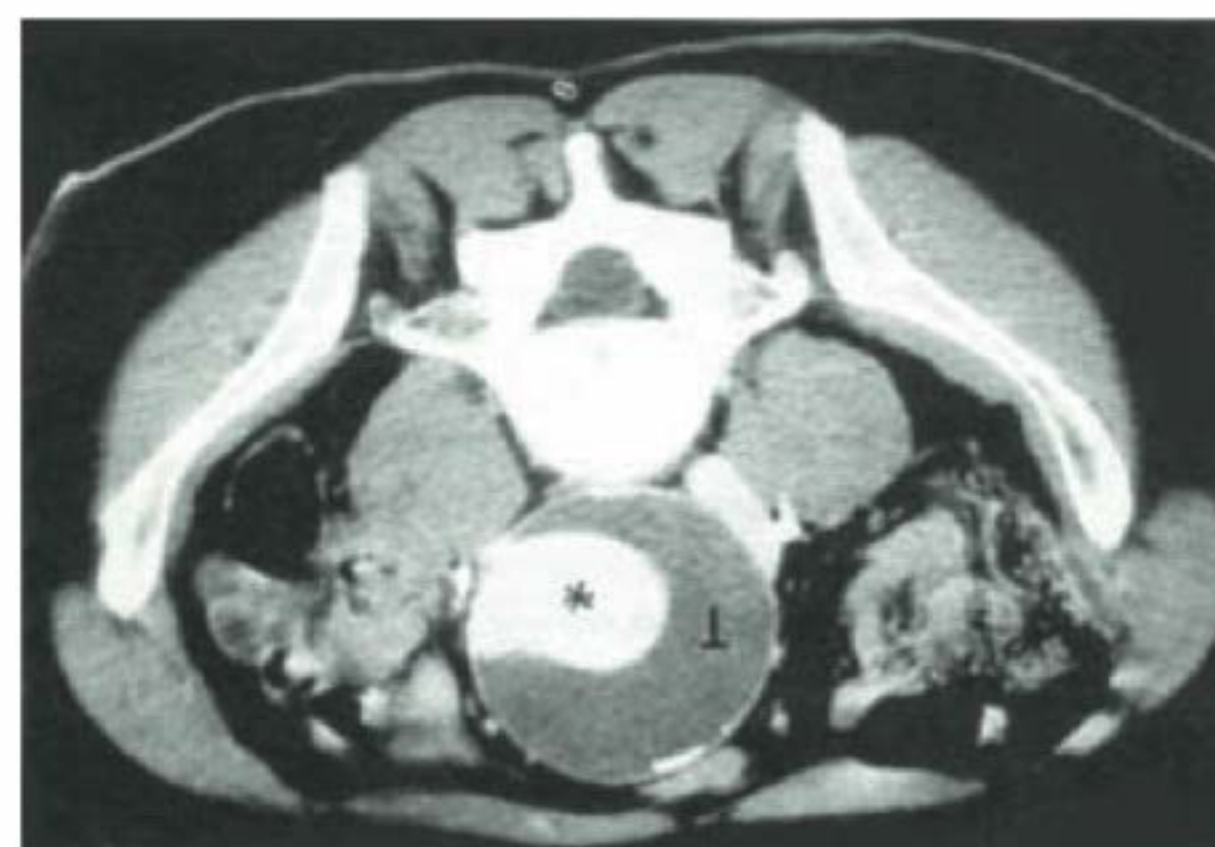


FIGURA 10.1

Tomografia abdominal com AAA de 5,1 cm de diâmetro e 6,1 cm de comprimento.

do), localização (p. ex., aorta torácica, aorta abdominal, viscerais e periféricos) ou fatores etiopatogênicos (p. ex., degenerativos, infecciosos, inflamatórios) (Fig. 10.2).

PATOGÊNESE

Os AAAs derivam de um processo degenerativo que leva ao enfraquecimento da parede arterial. Tradicionalmen-

**FIGURA 10.2**

Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal em reconstrução tridimensional de angiotomografia.

te, esse processo era atribuído à aterosclerose, devido à coexistência universal das dilatações aneurismáticas e da doença ateromatosa no paciente afetado. No entanto, mais recentemente, sabe-se que essa combinação pode acontecer devido ao fato de os pacientes com aterosclerose e os com AAA apresentarem os mesmos fatores de risco. A aterosclerose afeta mais as camadas íntima e média das artérias, enquanto, nos aneurismas, as regiões mais acometidas são a média e a adventícia. Portanto, atualmente o termo “aneurisma degenerativo” substituiu o antigo “aneurisma aterosclerótico”.

EPIDEMIOLOGIA

A frequência de ocorrência de AAA é três vezes maior em homens, sendo rara em indivíduos com menos de 50 anos. O AAA afeta mais frequentemente brancos e idosos, desenvolvendo-se também em mulheres em idade mais avançada. A prevalência de AAA assintomático em pessoas com mais de 60 anos é de 4 a 8% em homens e de 0,5 a 1,5% em mulheres.

Os AAAs são os aneurismas de mais ocorrência, correspondendo a 80% de todos os aneurismas aórticos, seguidos dos de aorta torácica (19%), dos toracoabdominais (2%) e dos de artéria ilíaca isolados (1%). Em cerca de 20% dos casos, os AAAs são acompanhados de aneurisma concomitante de artérias ilíacas. Os aneurismas de artéria poplítea são os periféricos mais comuns, correspondendo a 70% do total. Nos pseudoaneurismas, entretanto, o segmento mais afetado é a artéria femoral comum, devido ao grande número de procedimentos radiológicos e intervencionistas que utilizam esse vaso como acesso. Também é o local mais frequente de aneurismas

infectados, resultado de procedimentos intervencionistas e do uso abusivo de drogas injetáveis.

Os aneurismas inflamatórios são uma entidade clínica distinta, na qual existe um espessamento significativo da parede arterial com extensa fibrose perianeurismática e retroperitoneal. Eles correspondem a menos de 5% dos AAAs.

ETIOLOGIA/FATORES DE RISCO

Estudos têm apontado a idade avançada, o tabagismo, o sexo masculino e a história familiar como os principais fatores de risco, sendo o diabetes um fator protetor. Dos fatores de risco modificáveis, o tabagismo é, sem dúvida, o mais relevante, levando em consideração que cerca de 80% dos pacientes com AAA têm esse hábito. Como fator de risco isolado, a história familiar é o mais importante, já que até 20% dos familiares de primeiro grau de um indivíduo com AAA apresentarão a mesma doença.¹

São raras, porém clinicamente significativas, as doenças monogênicas associadas a aneurismas de aorta, como as síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos.

SINAIS E SINTOMAS

Em geral, os aneurismas de aorta são assintomáticos. Os pacientes com aneurismas em expansão aguda podem apresentar dor abdominal e hipersensibilidade à palpação abdominal.

Nos aneurismas rotos, a dor é de início súbito, intensa e ocorre no abdome com irradiação para o dorso e/ou para a região inguinal. Menos de 30% dos pacientes apresentam a tríade clássica:

- Dor abdominal
- Massa abdominal pulsátil
- Hipotensão

Devido ao fato de os aneurismas de aorta serem assintomáticos, eles são diagnosticados durante o exame clínico do abdome ou por exames de imagem realizados por outros motivos. Somente 30 a 40% dos AAAs são palpáveis ao exame físico, dependendo muito do tamanho do aneurisma e da complexidade do paciente. A palpação da aorta normal de um indivíduo magro pode ser facilmente diferenciada de um AAA por não apresentar expansão lateral. Geralmente, a palpação do aneurisma é indolor, mas é possível que o paciente sinta dor quando o aneurisma for inflamatório ou apresentar indícios de ruptura.

Raramente, os grandes aneurismas de aorta torácica ou toracoabdominais podem comprimir estruturas adjacentes, como a traqueia, o nervo recorrente e o esôfago, ou

erodir arcos costais levando a sintomas como rouquidão, dificuldade respiratória, odinofagia, disfagia ou dor costal.

A denominada síndrome do dedo azul ou *blue toe syndrome* ocorre quando existe microembolização periférica de *debris* proveniente do aneurisma. O risco de embolização não se correlaciona com o tamanho do aneurisma.

Os aneurismas em expansão aguda correlacionam-se com alto índice de ruptura e devem ser corrigidos emergencialmente.

Como o local de ruptura mais comum é a parede posterolateral esquerda, este é o lado mais frequente da dor. Cerca de 20% dos AAAs rompem na parede anterior para a cavidade peritoneal, causando volumosa perda sanguínea e, comumente, morte. Os outros 80% rompem na parede posterolateral para o retroperitônio, onde a resistência dos tecidos pode conter parcialmente o sangramento, minimizando, por variado período de tempo, o choque hipovolêmico.

Menos frequentemente, ocorre ruptura dos AAAs para o esôfago, com hematêmese profusa, ou para o pulmão, provocando hemoptise. Eles podem, ainda, romper para uma víscera oca, provocando hemorragia intestinal, ou para veias adjacentes, resultando em fístulas arteriovenosas de alto débito. Sintomas relacionados à erosão de corpo vertebral ou compressão ureteral com consequente hidronefrose também não ocorrem muito.

DIAGNÓSTICO

O raio X simples de abdome permite a visualização de calcificações, sugerindo um aneurisma em menos de 15% dos pacientes afetados. Esse método, portanto, não está no algoritmo de investigação de um AAA.

A ultrassonografia abdominal, por se tratar de um método não invasivo e barato, é mais utilizada quando há suspeita clínica de dilatação aórtica. Quando realizada com Doppler a cores, tem papel importante no acompanhamento dos AAAs, em especial, após procedimento endovascular.

A angiotomografia com reconstrução tridimensional é o exame mais adequado para o planejamento cirúrgico e para determinar se há integridade da parede nos casos de suspeita de ruptura. Esse procedimento deve ser realizado com cautela em pacientes com perda de função renal devido ao risco de nefropatia por contraste.

A angiorressonância magnética é utilizada eventualmente para avaliar AAA, mas as limitações desse método, como grande tempo necessário para sua realização, custo elevado e superestimação de estenoses, tornam a angiotomografia o exame preferencial. Pode ser considerada a primeira opção em pacientes eletivos com perda de função renal, pois dispensa o uso de contraste iodado intravenoso.

A determinação da frequência de realização de ecografias para acompanhamento de um AAA depende de seu diâmetro, e não de seu comprimento (Tab. 10.1).

Pacientes com AAA e dor abdominal e/ou dorsal, mesmo que atípica, estão expostos a um risco maior de ruptura e devem ser operados com brevidade. Nos demais pacientes, três fatores devem ser criteriosamente analisados em relação a um AAA: expectativa de vida, risco de ruptura e risco da cirurgia.

Os pacientes com AAA muitas vezes são idosos e, em geral, apresentam doença cardíaca, pulmonar ou renal, o que torna a avaliação pré-operatória cuidadosa de muita importância. É necessária atenção especial com a avaliação cardiológica, considerando-se que 50% dos pacientes apresentam história anterior de coronariopatia sintomática no momento do planejamento cirúrgico. O uso de betabloqueadores mostrou-se eficaz para diminuir a mortalidade perioperatória em pacientes cardiopatas ou com, pelo menos, um fator de risco. As alterações em exames de avaliação da função pulmonar devem servir como um guia para otimização do quadro, utilizando-se broncodilatadores quando necessário. Insuficiência renal pré-operatória é o principal fator de risco isolado para mortalidade cirúrgica; portanto todos os esforços possíveis devem ser feitos para a manutenção da função renal.

Parece haver um consenso de que AAAs menores do que 5 cm não devem ser tratados. Estão em andamento diversos estudos avaliando o papel do tratamento em tamanhos menores de AAAs. Mais recentemente, recomenda-se a intervenção em pacientes de baixo risco cirúrgico com AAA maior do que 5 cm quando o risco de ruptura anual alcança 15%. Em pacientes com risco moderado ou alto, sugere-se esperar que o diâmetro atinja 5,5 cm. Um aumento de diâmetro maior do que 1 cm no período de um ano, em exames subsequentes, realizados pelo mesmo método de imagem, é uma indicação clássica de intervenção. Nos aneurismas de aorta torácica e toracoabdominais, a indicação é para dilatações maiores do que 6 cm, em baixo risco, e maiores do que 6,5 cm, em risco moderado ou alto. Apesar de o diâmetro ser o principal fator de risco para ruptura, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensado, HAS não controlada, assimetria do saco aneurismático, sexo feminino e tabagismo também estão relacionados com índices aumentados.

TABELA 10.1 Frequência da ultrassonografia conforme o tamanho do aneurisma

Tamanho do aneurisma	Frequência da ultrassonografia
2,6 a 2,9 cm	ecografia a cada 5 anos
3,0 a 3,4 cm	ecografia a cada 3 anos
3,5 a 4,4 cm	ecografia a cada 12 meses
4,5 a 5,5 cm	ecografia a cada 6 meses

TRATAMENTO

O tratamento dos AAAs por cirurgia aberta (interposição de prótese na aorta) (Fig. 10.3) apresenta mortalidade inferior a 5% em centros de referência e deve ser indicado para os pacientes jovens, de baixo risco, ou quando a anatomia não favorece o tratamento endovascular. As principais alterações anatómicas que impedem a correção endoluminal são angulação maior do que 60° ou comprimento de menos de 10 a 15 mm no colo do aneurisma (segmento entre as artérias renais e o início da dilatação), pois dificultam a fixação proximal do dispositivo. As séries mais recentes relatam mortalidade hospitalar entre 1 e 2% quando a técnica endovascular é empregada. Diversos estudos sugerem menor morbidade e mortalidade perioperatórias para a correção endovascular, porém com uma curva de mortalidade semelhante à da cirurgia convencional a médio/longo prazo. As técnicas endovasculares estão associadas a um número maior de intervenções secundárias no acompanhamento tardio quando comparadas com a cirurgia aberta (15% vs. 4%). No entanto, geralmente essas intervenções são realizadas por técnicas minimamente invasivas.²⁻⁴

A correção cirúrgica aberta (Fig. 10.3) dos AAAs é realizada sob anestesia geral, por meio de uma incisão transperitoneal ou retroperitoneal, dependendo da anatomia do aneurisma e da preferência do cirurgião. Realiza-se a dissecação e o controle cirúrgico da aorta e das ilíacas, seguido de heparinização sistêmica e clampamento proximal e distal. No caso de aneurismas justarrenais ou com colo curto, pode ser necessário pinçamento aórtico suprarrenal. A anastomose distal do enxerto, geralmente de Dacron®, é procedida com a

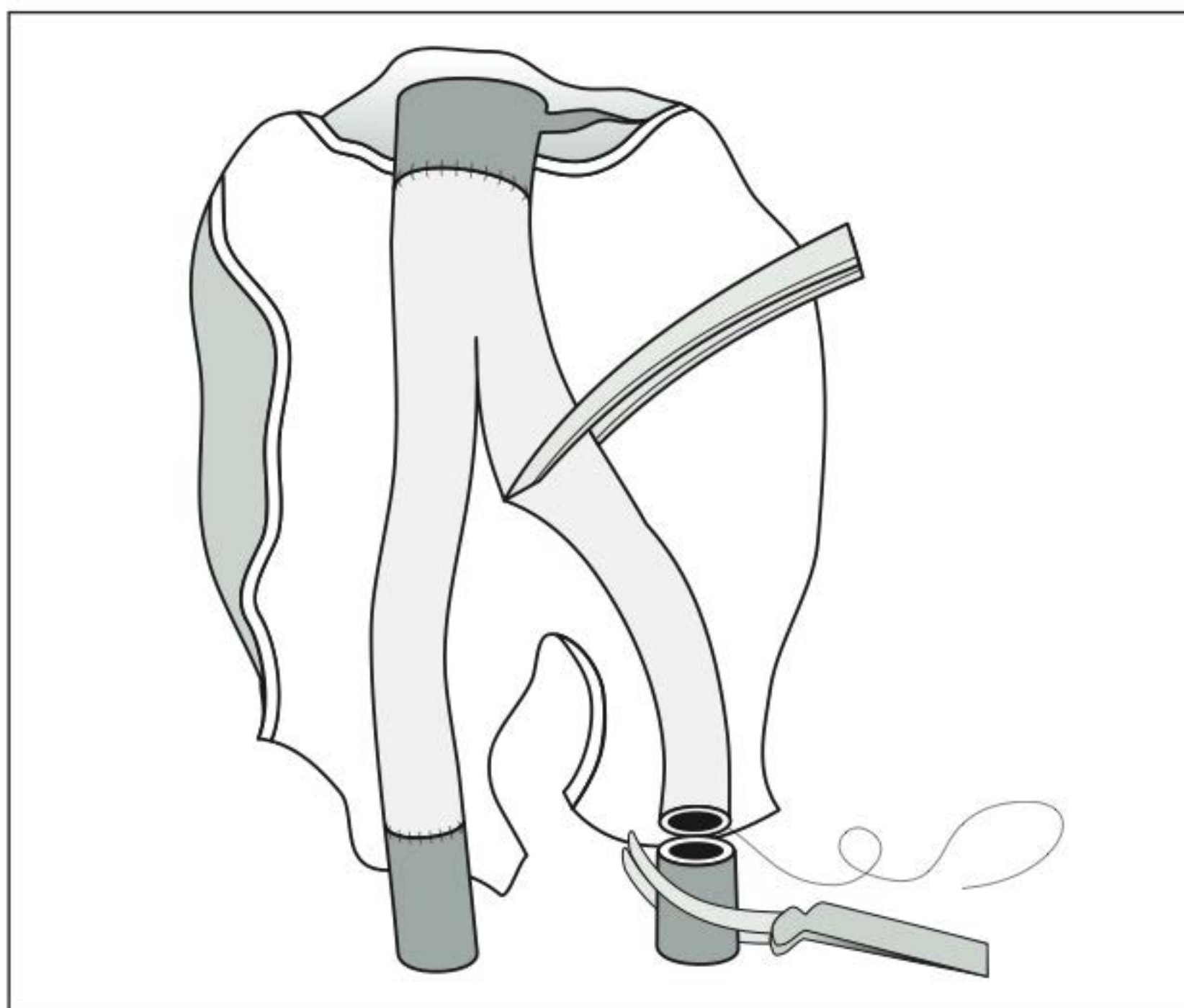


FIGURA 10.3

Correção cirúrgica de AAA.

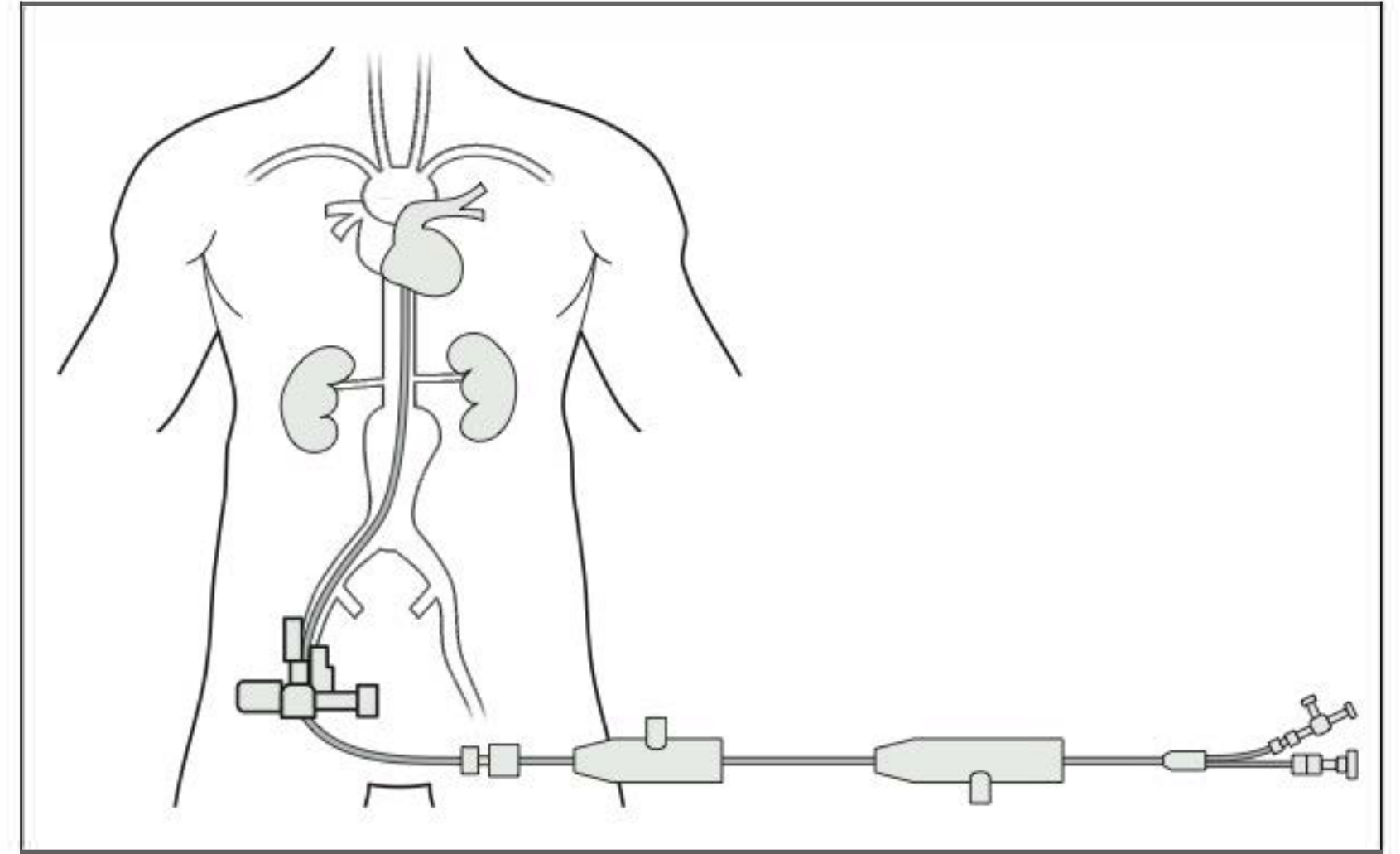


FIGURA 10.4

Correção endovascular de AAA.

bifurcação aórtica, quando o aneurisma está confinado à aorta, e distalmente às ilíacas comuns, com prótese bifurcada, quando estas estão envolvidas. Proximalmente, realiza-se a anastomose abaixo das artérias renais. No final do procedimento, o saco aneurismático aberto é suturado sobre a prótese, não sendo ressecado e diminuindo o contato das vísceras com o enxerto e a possibilidade de fístula aortoentérica tardia.

A correção endovascular (Fig. 10.4) difere da correção cirúrgica pelo fato de que o enxerto, uma endoprótese, é introduzido através das artérias femorais para a exclusão do aneurisma, evitando-se uma incisão abdominal. As próteses são, em sua maioria, compostas por um módulo principal, liberado imediatamente abaixo das artérias renais e estendendo-se para uma das ilíacas, e um módulo secundário, com o ramo contralateral. Trabalhos recentes demonstram que os procedimentos endovasculares podem ser realizados em pacientes de alto risco para cirurgia aberta com menor morbidade e mortalidade perioperatórias.²⁻⁴

Em caso de ruptura do AAA, cerca de 50% dos indivíduos morrem antes de chegar ao hospital. Nos pacientes que sobrevivem e são submetidos à correção convencional de urgência, a mortalidade alcança 60% em 30 dias. Apesar dos avanços nos cuidados perioperatórios e nas técnicas operatórias, essa mortalidade cirúrgica diminuiu pouco nos últimos 50 anos. Diversos estudos apontam uma diminuição na morbidade e na mortalidade precoces nos pacientes submetidos à correção endovascular, apesar da dificuldade de se realizar estudos randomizados nesse tipo de doença.²⁻⁴ Em centros com protocolos de atendimento e grande volume de AAA roto, o índice de mortalidade para a técnica endovascular é de aproximadamente 20%. Na atualidade, uma indicação aceitável é utilizar a técnica convencional para pacientes instáveis e a endovascular para os que estão estáveis (Fig. 10.5).

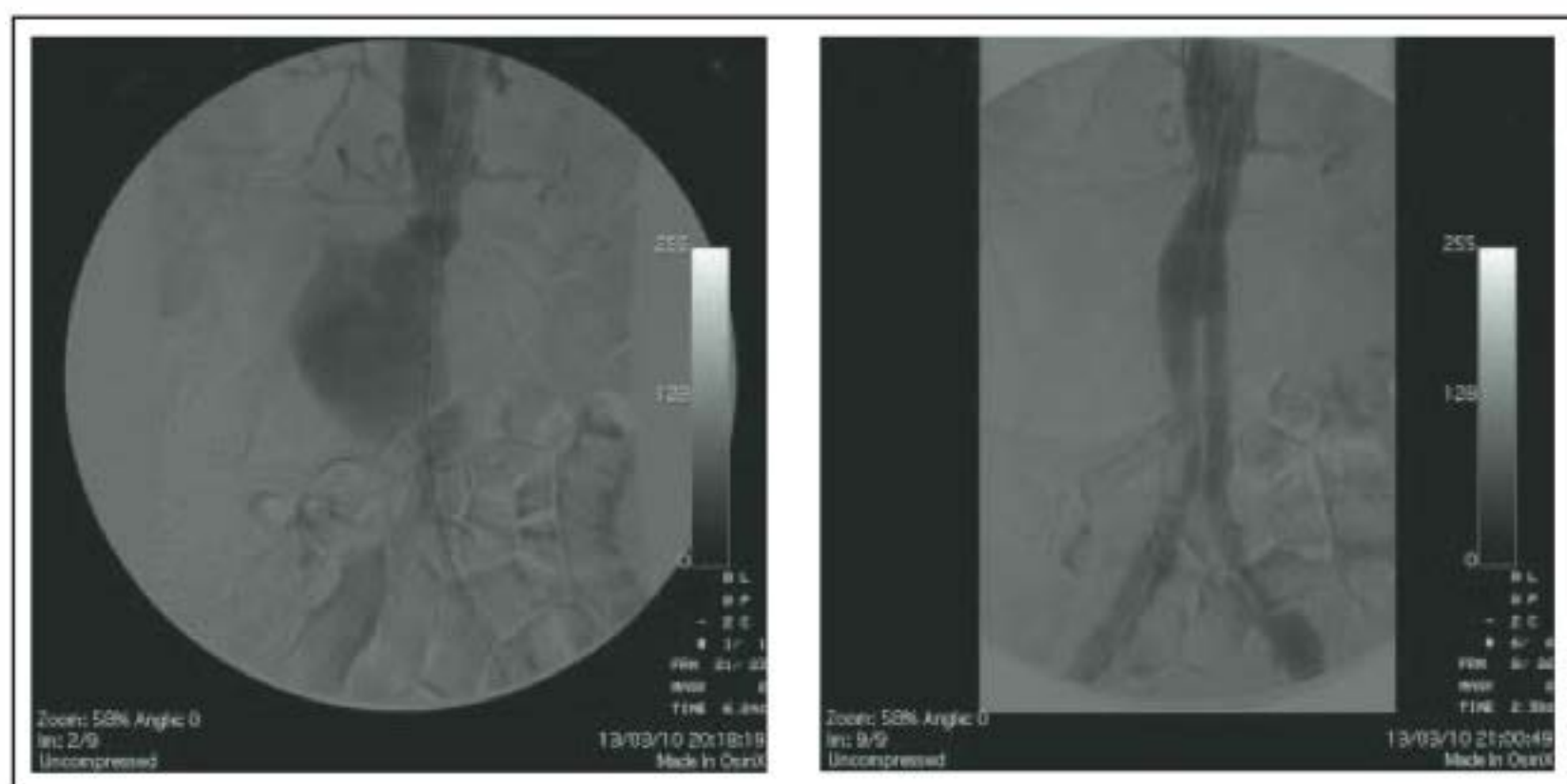


FIGURA 10.5

Arteriografia de aneurisma roto de aorta antes e depois de correção endovascular.

Resultados e complicações

As complicações pós-operatórias da cirurgia aberta e da endovascular apresentam diferenças relacionadas ao acesso utilizado para cada técnica e aos tipos de agressão provocados no organismo. O infarto agudo do miocárdio, no entanto, é a principal causa de mortalidade em ambas as modalidades, ocorrendo em cerca de 8% dos pacientes após a cirurgia convencional e em 2 a 3% após a endovascular.

Entre as complicações não vasculares, as mais comuns são as respiratórias, principalmente as pneumonias (5% nos casos de cirurgia aberta e 3% nos de endovascular).

Entre as complicações da cirurgia convencional, destacam-se o risco de hemorragia com comprometimento hemodinâmico, insuficiência renal, isquemia colônica, microembolização distal de *debris* do aneurisma, impotência sexual, paraplegia e trombose venosa profunda.

Na cirurgia endovascular, pode ocorrer hipertermia pós-operatória autolimitada, relacionada ao processo inflamatório asséptico provocado pela trombose do aneurisma e pela reação de corpo estranho com o metal da endoprótese. Pode, ainda, haver hematoma ou linfocle nas incisões inguinais, microembolização periférica, trombose de um dos ramos do enxerto, *endoleak*, migração do enxerto, isquemia visceral e ruptura arterial por introdução intempestiva.

Acompanhamento

Todos os pacientes devem ser acompanhados por tempo indeterminado, independentemente da técnica de correção utilizada. Devido à coexistência de aneurismas torácicos em até 15% dos indivíduos com AAA, sugere-se a realização de exame de imagem do tórax durante o acompanhamento.

Nos pacientes submetidos à cirurgia convencional, após as consultas de pós-operatório precoce, reco-

menda-se exame clínico e ultrassonografia simples de abdome anualmente e angiotomografia a cada cinco anos. Esses exames colaboram para a avaliação de eventual aparecimento de pseudoaneurismas anastomóticos e de dilatação de artérias ilíacas previamente normais.

Caso a técnica endovascular seja utilizada, além do exame clínico, recomenda-se realizar ultrassonografia Doppler colorida a cada seis meses e angiotomografia anualmente. Sempre que algum dos exames de controle sugerir vazamento em torno da prótese para dentro do aneurisma (*endoleak*), ou aumento do diâmetro do saco aneurismático, uma avaliação minuciosa, que pode incluir uma arteriografia, deve ser realizada imediatamente.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Durante a avaliação de um AAA, deve-se sempre considerar o maior diâmetro, e não o comprimento da dilatação. Portanto, no caso em questão, considera-se o AAA como apresentando 5,1 cm.

Os exames de estadiamento clínico identificaram fração de ejeção compatível com insuficiência cardíaca congestiva, espirometria com DPOC grave, e os exames laboratoriais indicaram perda de função renal.

Protocolos atuais sugerem intervenção somente em casos em que o diâmetro mede mais de 5,5 cm em pacientes de alto risco cirúrgico. Nesses casos, os pacientes devem ser acompanhados com a realização de exames regulares a cada seis meses, evitando-se o uso de contraste iodado intravenoso devido à perda de função renal.

REFERÊNCIAS

1. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al. Relationship of age, gender, race, body size to infra-renal aortic diameter. The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg.* 1997;26(4):595-601.
2. Chahwan S, Comerota AJ, Pigott JP, Scheuermann BW, Burrow J, Wojnarowski D. Elective treatment of abdominal aortic aneurysm with endovascular or open repair: the first decade. *J Vasc Surg.* 2007;45(2):258-62; discussion 262.
3. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9478):2179-86.
4. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1607-18.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89(6):714-30.

Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. SVS practice guidelines for the care of patients with an abdominal aortic aneurysm: executive summary. *J Vasc Surg*. 2009;50(4):880-96.

Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, Whitehouse WM Jr, Lindenauer SM, Graham LM, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1985;98(3):472-83.

Feringa HH, Bax JJ, Boersma E, Kertai MD, Meij SH, Galal W, et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I344-9.

Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day

operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):843-8.

Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Operative mortality rates for intact and ruptured abdominal aortic aneurysms in Michigan: An eleven year statewide experience. *J Vasc Surg*. 1994;19(5):804-15.

Lobato AC. Aneurisma da aorta infrarrenal. In: Lobato AC, organizador. *Cirurgia endovascular*. 2. ed. São Paulo: ICESP; 2010. p. 743-96.

Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1607-18.

Semmens JB, Norman PE, Lawrence Brown MM, Holman CD. Influence of gender on outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2000;87(2):191-4.

Sharp MA, Collin J. A myth exposed: fast growth in diameter does not justify precocious abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(5):408-11.

Ten Bosch JA, Teijink JA, Willigendael EM, Prins MH. Endovascular aneurysm repair is superior to open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysms in EVAR-suitable patients. *J Vasc Surg*. 2010;52(1):13-8.

Dissecção da aorta

Adamastor H. Pereira
Alexandre Araujo Pereira

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 70 anos, tem hipertensão arterial sistêmica com controle irregular. O paciente procurou emergência com queixa de dor torácica com irradiação interescapular. Ele afirma não ter sentido dor semelhante anteriormente. Ao realizar exame, verificou-se: temperatura axial de 36,2°C; frequência cardíaca de 110 bpm e frequência respiratória de 20 rpm; aparelho respiratório: murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios; abdome: depressível, indolor, ruídos hidroaéreos aumentados. Na investigação complementar, apresentou raio X do tórax com alargamento do mediastino, hemograma e função renal normais. A tomografia de tórax indicou dissecção, iniciando após a artéria subclávia esquerda e estendendo-se até os ramos viscerais da aorta abdominal (Fig. 11.1).

DEFINIÇÃO

O procedimento de dissecção de aorta (DA) deve ser entendido dentro de um conceito mais amplo denominado síndrome aórtica aguda (SAA). Esta compreende um grupo de três entidades clínicas que têm relação entre si: o hematoma intramural, a úlcera penetrante e a dissecção clássica.

EPIDEMIOLOGIA

A real prevalência da dissecção de aorta clássica na população geral ainda não foi adequadamente estabelecida. Alguns estudos sugerem 2,6 a 3,5 casos por cem mil habitantes. Em revisão de 464 pacientes do Registro Internacional de Dissecção Aórtica (IRAD),¹ dois terços dos pacientes eram homens com idade média de 63 anos; as mulheres eram um pouco mais velhas, com idade média de 67 anos.

Grande parte dos pacientes com úlcera penetrante na aorta ascendente morre nos primeiros 30 dias quando manejados clinicamente. Já a maioria dos pacientes



FIGURA 11.1
Dissecção aórtica tipo B.

com úlcera penetrante distal, sem sintomas persistentes, recupera-se bem sem cirurgia. O hematoma intramural é considerado uma forma de dissecção e representa entre 10 e 20% de todos os casos de SAA.

ETIOLOGIA/FATORES DE RISCO

Os fatores predisponentes mais comuns são a hipertensão arterial (72% no registro IRAD) e a presença de úlcera penetrante da aorta. Parece que a necrose cística da média ocorre em apenas 20% dos casos de DA em estudo bem conduzido em necropsias, o que contrasta com percentuais mais elevados de levantamentos antigos. Na necrose cística da média, ocorre degeneração das fibras de colágeno e elastina. Essa doença está em geral mais associada às síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos. Em 4%, a causa é iatrogênica, principalmente devido a procedimentos percutâneos, e, em 5% dos casos, o fator predisponente é a síndrome de Marfan. Raramente, a dissecção está relacionada à presença de valva aórtica bicúspide, à ectasia anuloaórtica, à dissecção familiar, à coarctação de aorta, à cirurgia prévia de valva aórtica e ao aneurisma de aorta.

SINAIS E SINTOMAS

Na dissecção aórtica clássica, o sintoma mais significativo é a dor torácica e dorsal de forte intensidade, que pode irradiar-se para cabeça, abdome ou região lombar. Poucos pacientes podem ser assintomáticos. Em geral, a hipertensão acompanha esses pacientes.

PATOGÊNESE

Os mecanismos fisiopatológicos da síndrome aórtica aguda devem ser discutidos, considerando um grupo de três entidades clínicas que têm relação entre si:

- hematoma intramural;
- úlcera penetrante;
- dissecção clássica.

Cada uma dessas entidades têm mecanismos fisiopatológicos específicos, mas alguns pacientes apresentam mais de uma delas, o que aponta alguma ligação entre elas. Alguns autores incluem, ainda, dentro dessa denominação, a ruptura traumática e o aneurisma degenerativo roto da aorta torácica ou abdominal como integrantes da síndrome.

O hematoma intramural (HI), localizado na aorta ascendente, apresenta pior prognóstico do que aqueles que acometem a aorta descendente.

A úlcera penetrante (UP) parece ocorrer secundariamente à erosão progressiva de placa aterosclerótica, que penetra a lâmina elástica com sangramento secundário. A progressão pode ser melhor localizada com hematoma intramural limitado ou envolver a aorta longitudinalmente em maior extensão. As úlceras sintomáticas podem levar

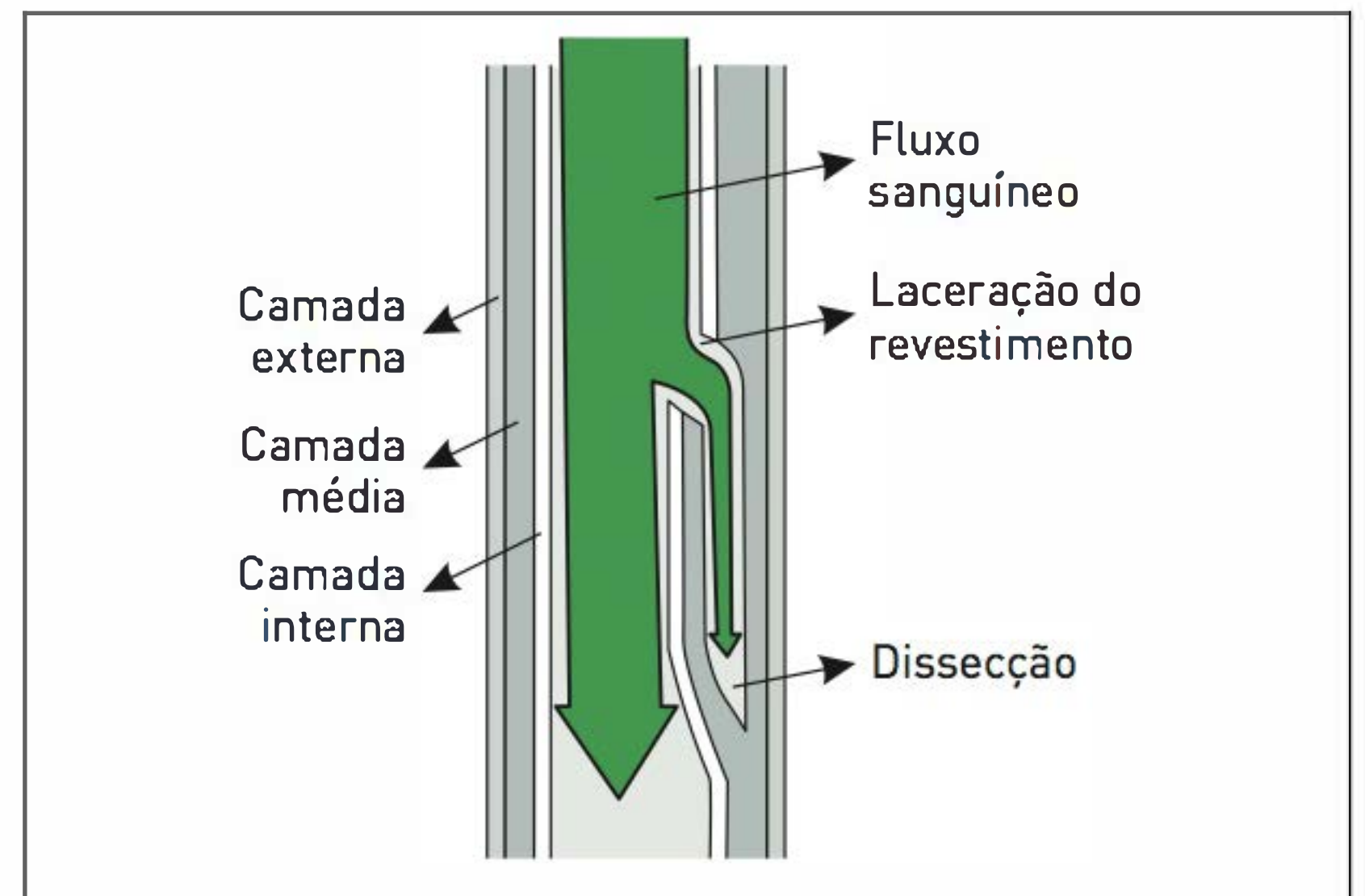


FIGURA 11.2

Dissecção clássica: separação da camada interna e da camada média pelo fluxo sanguíneo.

à formação de aneurismas aórticos, pseudoaneurismas, dissecção e mesmo ruptura primária.

A dissecção clássica (Fig. 11.2) inicia-se com laceração da íntima e das porções mais internas da túnica média, que permite a separação da parede em dois canais.

Classificação da dissecção clássica

As duas classificações mais conhecidas são a de DeBakey e a de Stanford (Fig. 11.3). A mais utilizada é a segunda, pois diferencia com clareza as DAs que devem ser tratadas cirurgicamente (tipo A) daquelas em que o tratamento clínico é o indicado na maioria dos casos.

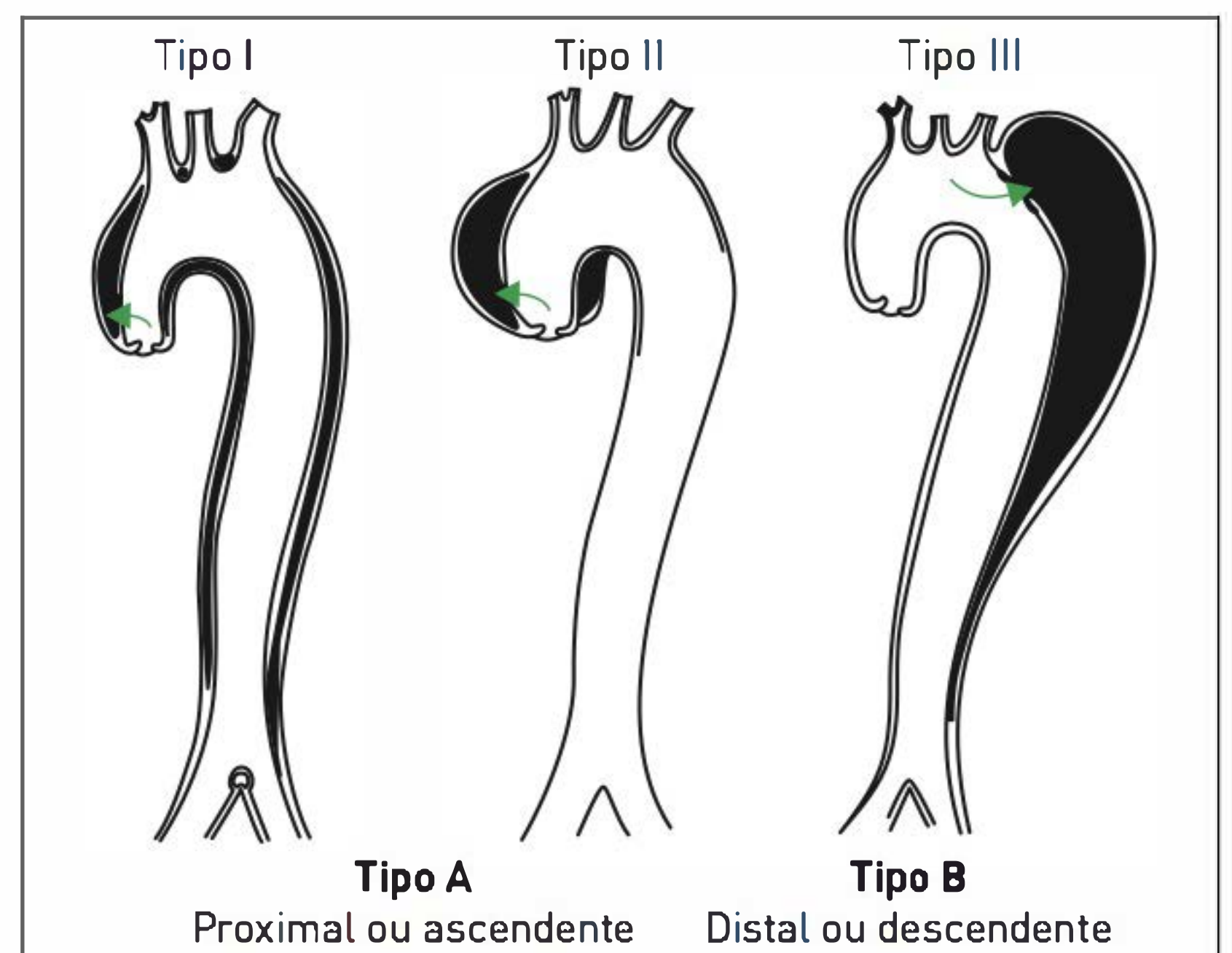


FIGURA 11.3

Classificação de DeBakey. Tipo I: envolve aorta ascendente e descendente; tipo II: envolve somente aorta ascendente; tipo III: envolve somente aorta descendente. **Classificação de Stanford.** Tipo A: envolve o arco aórtico; tipo B: inicia-se distalmente à artéria subclávia esquerda.

Ao contrário da dissecção do tipo A, de Stanford, a maioria das dissecções tipo B ainda é tratada clinicamente com vasodilatadores e betabloqueadores no intuito de sustar o processo de dissecção e, a longo prazo, de retardar ou prevenir a dilatação da falsa luz.

Para o médico não especialista, a dissecção clássica é clinicamente mais importante e, por essa razão, recebe ênfase neste capítulo.

DIAGNÓSTICO

■ Quadro clínico

O paciente com um quadro de dissecção aórtica clássica apresenta-se, em geral, com dor torácica e dorsal de forte intensidade, que pode irradiar-se para cabeça, abdome ou região lombar. Em 4,5% dos pacientes, o quadro evolui sem dor na apresentação inicial. Apesar de a hipertensão ser um fator de risco para DA, esta faz-se presente no início do quadro em apenas 36% dos pacientes com dissecção do tipo A e 70% dos com tipo B. Nos demais pacientes, a hipertensão não é evidente inicialmente devido ao quadro de choque. Em outra publicação que analisou um subgrupo do IRAD, foi observado que os pacientes com dor abdominal no início do quadro apresentam prognósticos piores (mortalidade de 28%) quando comparados aos outros pacientes (mortalidade de 10,2%).

■ Exames de imagem

Raio X

No raio X simples de tórax, a constatação mais comum é o alargamento do mediastino (Fig. 11.4). Outras cons-

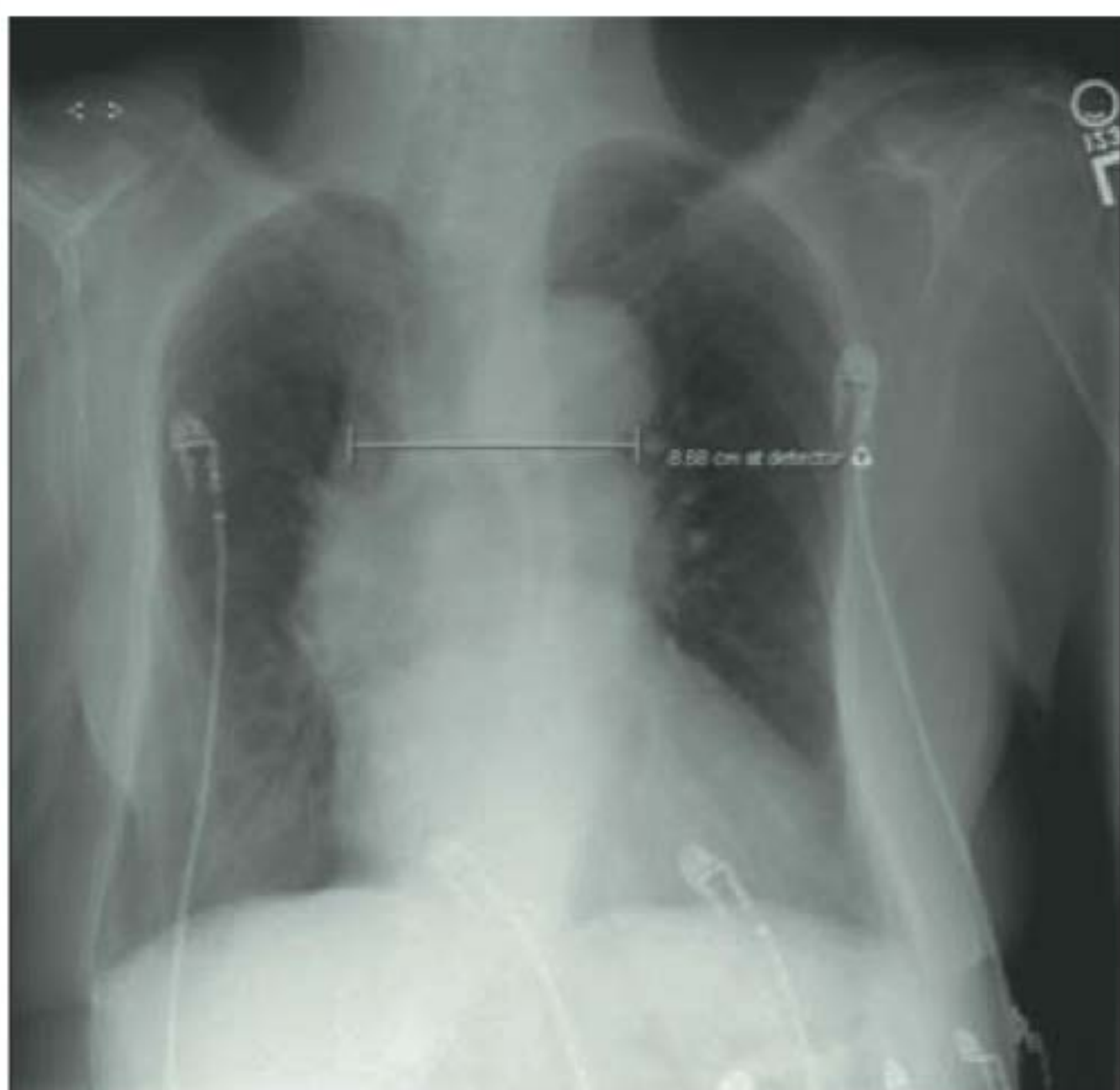


FIGURA 11.4
Raio X de tórax com alargamento de mediastino.

tatações incluem o deslocamento de calcificações e a opacidade da janela aortopulmonar. Em 10 a 20% dos casos, o raio X de tórax é normal. Infelizmente, o exame não permite estabelecer a extensão do processo e, por isso, exames adicionais são necessários.

Ecocardiografia

A ecocardiografia transtorácica é um recurso limitado no que diz respeito à avaliação dos pacientes com DA. A ecografia transesofágica, entretanto, permite o diagnóstico com sensibilidade de 99% e especificidade de 89%. Em mais de 60% dos pacientes, o exame permite detectar o local inicial da ruptura da íntima.

Ressonância magnética (RM)

Apesar de a RM ser o exame de imagem com mais acurácia, sensibilidade e especificidade no diagnóstico de SAA, ele raramente é usado como procedimento diagnóstico inicial. Em estudo do IRAD,¹ a RNM foi usada apenas em 5% dos casos. As principais razões relacionam-se à limitada disponibilidade em vários centros, mas também à limitada aplicabilidade e inconveniência para o paciente.

Angiotomografia

O exame mais utilizado é a angiotomografia (Fig. 11.5), que define com clareza as características da lesão na maioria dos casos. Ela possibilita a visualização do local inicial da dissecção, a extensão desta e o planejamento do procedimento endovascular.

Em grande parte das instituições, a RNM é utilizada para avaliações secundárias, quando a angiotomografia não é conclusiva ou em pacientes com contraindicação ao uso de contrastes iodados.

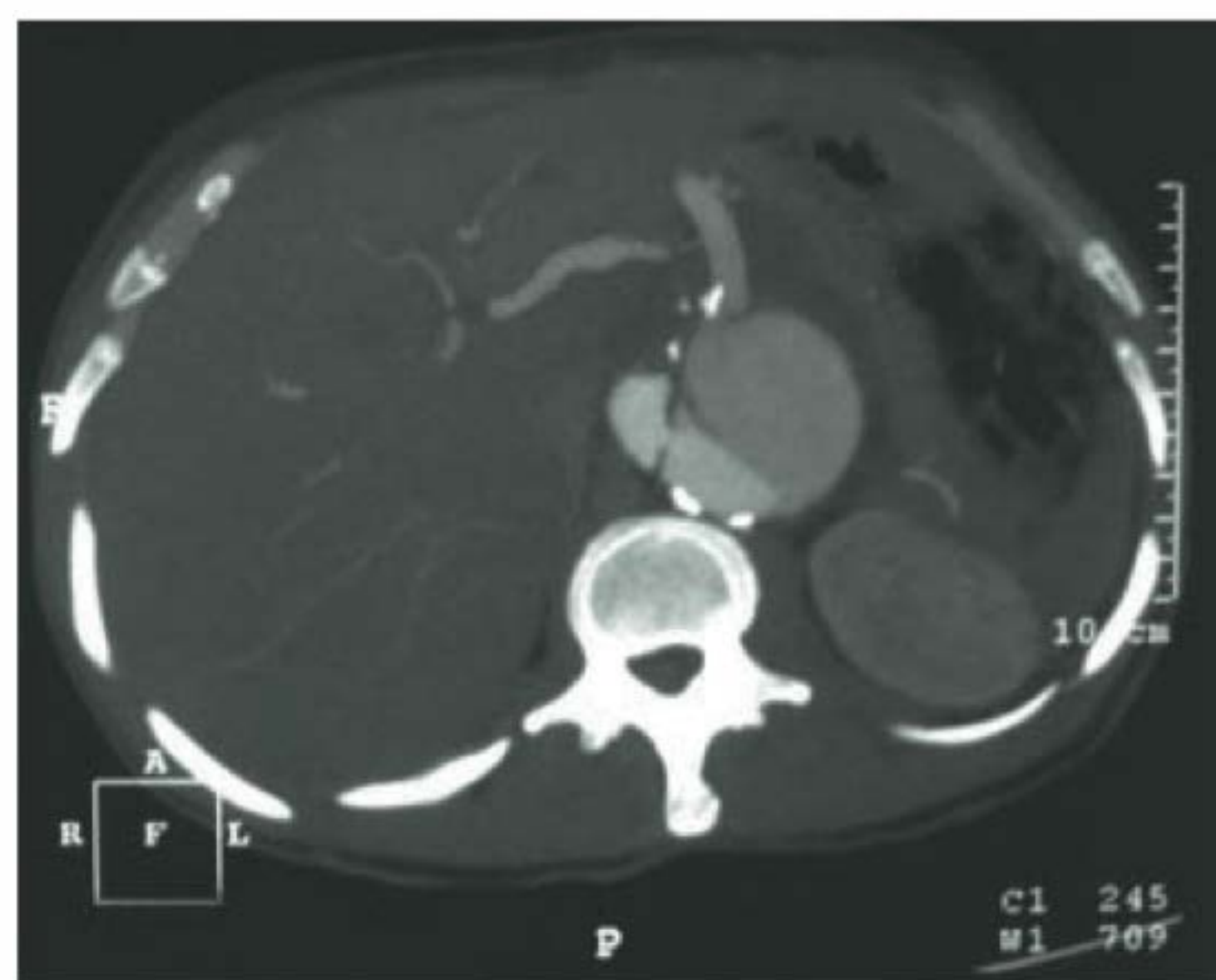


FIGURA 11.5
Angiotomografia evidenciando a compressão da luz verdadeira (mais clara) pela luz falsa. Origem da artéria mesentérica superior na luz falsa.

TRATAMENTO

As dissecções do tipo A apresentam casos de mortalidade de 1 a 2% por hora, no início do quadro, atingindo 30% nas primeiras 48 horas. Quando apenas o tratamento clínico é instituído, a mortalidade é maior do que 50% no primeiro mês, e, por isso, o tratamento cirúrgico de emergência é indicado na grande maioria dos casos (Fig. 11.6).

O tratamento clínico é iniciado assim que o diagnóstico é estabelecido, tanto para as DAs do tipo A quanto para as do tipo B. O objetivo é reduzir a força de ejeção do ventrículo esquerdo e normalizar a pressão arterial.

Os betabloqueadores são as drogas mais úteis no tratamento, e a dose deve ser estabelecida a fim de reduzir a frequência cardíaca aos valores mínimos toleráveis pelo paciente.

Na maioria dos casos, uma pressão sistólica de 100 mmHg com uma frequência cardíaca menor do que 60 batimentos são ideais.

O débito urinário deve ser mantido em, pelo menos, 50 mL/h.

Quando os betabloqueadores não são suficientes para reduzir a pressão, pode-se utilizar vasodilatadores. O nitroprussiato de sódio, por exemplo, é a droga mais utilizada nos primeiros dias.

Os vasodilatadores não devem ser usados como monoterapia porque aumentam a força de ejeção.

■ Tratamento cirúrgico

De modo simplificado, o tratamento cirúrgico consiste em cirurgia aberta para excisão da ruptura intimal, obliteração da entrada na falsa de luz e reconstituição da aorta pela interposição de enxerto sintético com ou sem reimplante das coronárias ou reconstituição da valva aórtica. A mortalidade operatória varia de 15 a 35% em centros especializados.

As dissecções do tipo B não complicadas têm prognóstico mais favorável. De 85 a 90% dos pacientes que sobrevivem à fase aguda, apenas um terço necessitam de alguma intervenção no futuro. Entretanto, quando há complicações na fase aguda da DA tipo B, cerca de 50% dos pacientes morrem ou necessitam de alguma intervenção. Após duas semanas, as DAs são classificadas como crônicas. Essa classificação baseia-se em dados de necropsias que apontam uma mortalidade geral de 74%, levando em consideração os dois tipos de DA nos primeiros 14 dias.

■ Tratamento endovascular de SAA

As indicações clássicas incluem:

- Casos em que a dor persiste apesar da realização de tratamento clínico adequado.

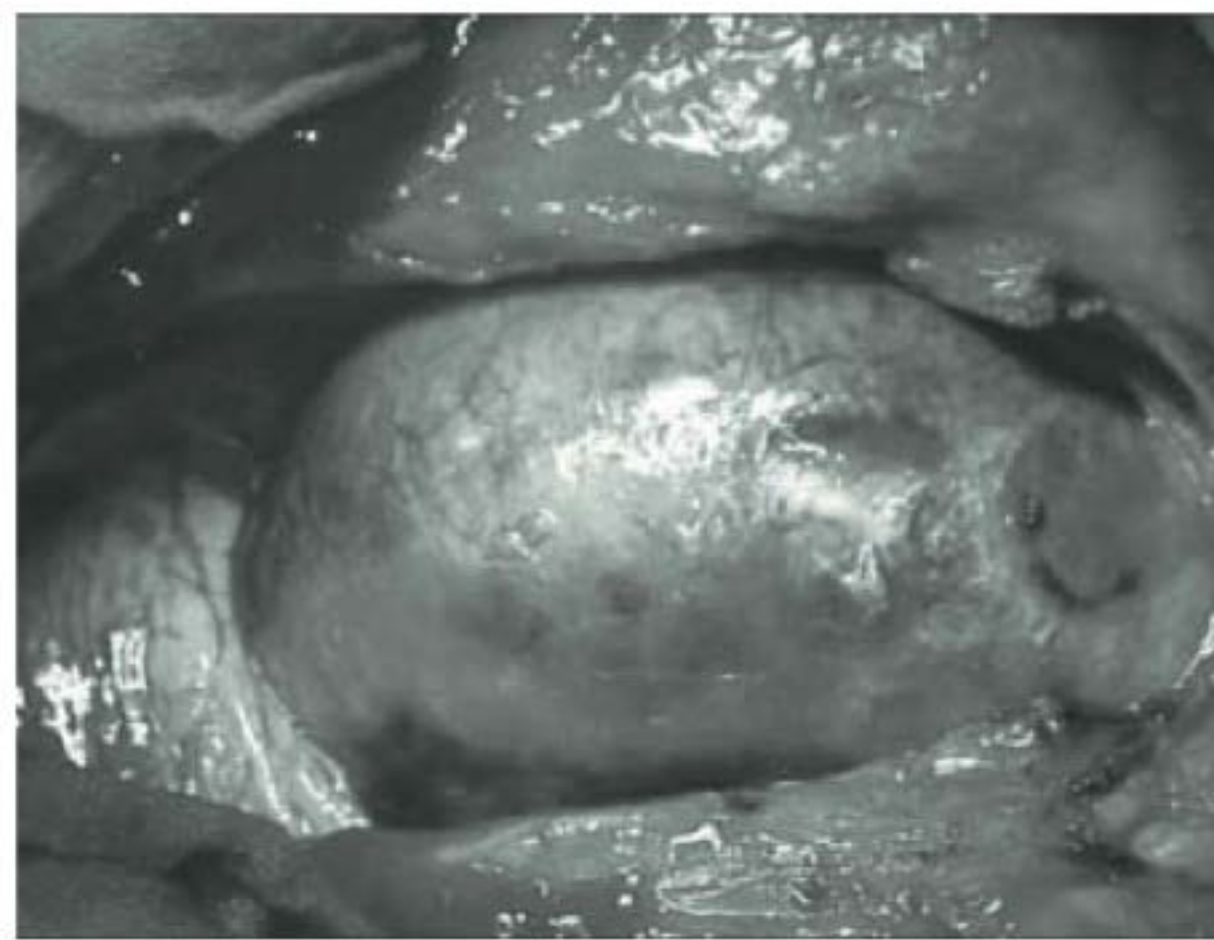


FIGURA 11.6

Cirurgia convencional de dissecção aórtica tipo A.

- Perfusão inadequada de ramos viscerais e/ou dos membros inferiores.
- Ruptura e dilatação da falsa luz na aorta descendente para cerca de 5 cm ou mais, sem comprometimento dos ramos viscerais.
- Casos de úlceras penetrantes que se manifestam com dor persistente ou grande hematoma intramural.
- Nas úlceras não penetrantes, o tratamento restringe-se aos casos de embolização de repetição.
- Os hematomas intramurais extensos, ou que se expandem nas tomografias de controle, podem ser tratados com técnica endovascular apesar de não existir consenso quanto à conduta.

Infelizmente, as indicações e os resultados do tratamento endovascular em geral são baseados em informações individuais muito limitadas. Os relatos de vazamentos, migração, acotovelamento, fratura da malha metálica, perfuração do tecido e dissecção retrógrada vêm aumentando na literatura há vários anos.

A modificação do desenho e dos materiais utilizados na confecção desses dispositivos ao longo da última década e o reduzido número de pacientes incluídos na maioria das séries clínicas dificultam uma análise mais criteriosa quanto à durabilidade desses procedimentos. Além disso, na maioria dos relatos são analisadas séries clínicas históricas, o que não permite uma comparação adequada com a cirurgia aberta convencional.

A indicação de tratamento endovascular (Fig. 11.7 A e B) para as dissecções não complicadas é muito controversa, e não existem séries clínicas, com número razoável de casos, para comparar com o melhor tratamento clínico. Os resultados de um estudo multicêntrico europeu (INSTEAD) que comparou essas duas modalidades de tratamento em pacientes com DA crônica não complicada não foi favorável ao tratamento endovascular.⁴

Em casos de isquemia visceral, alguns autores utilizam a fenestração endovascular, associada ou não ao implante de *stents*, para manter a perfusão em ramos viscerais críticos.

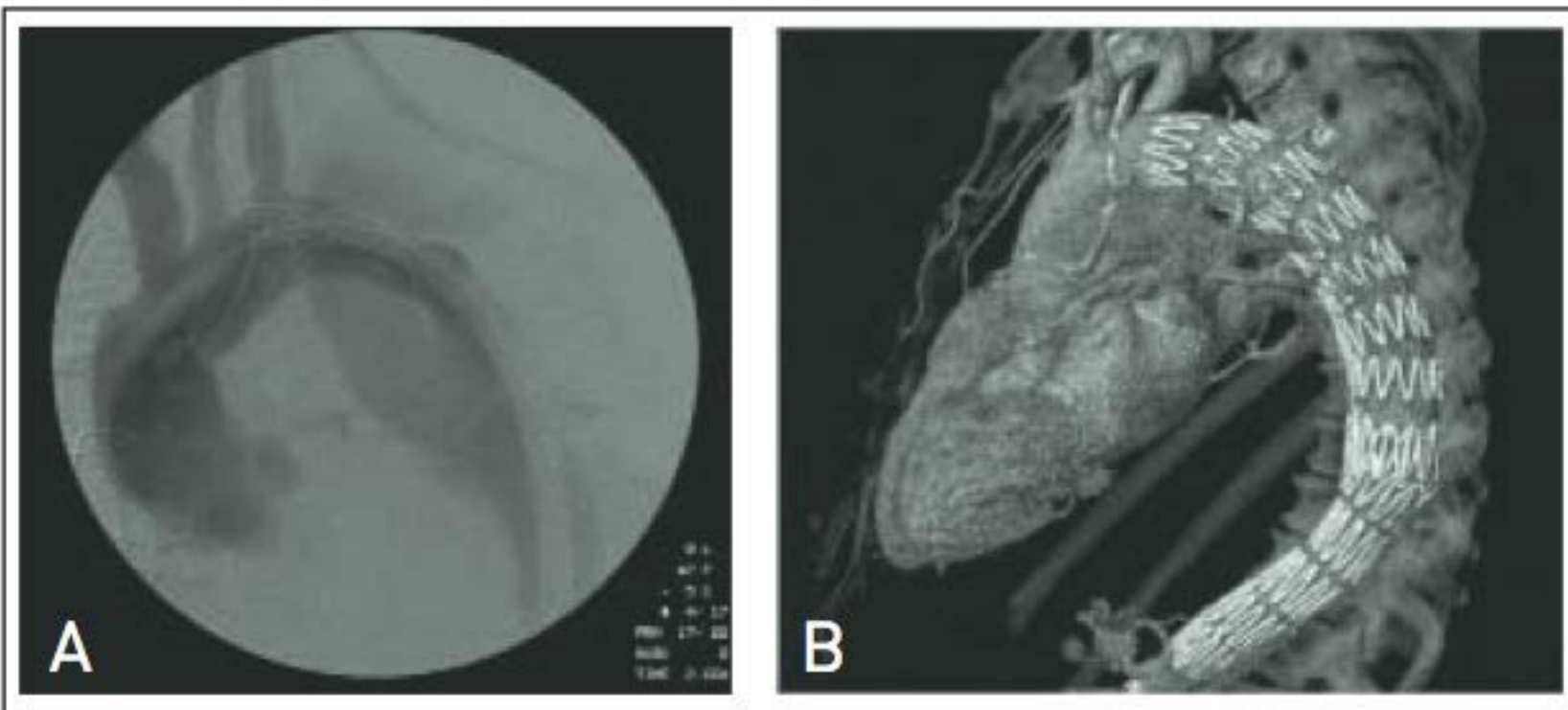


FIGURA 11.7

Arteriografia transoperatória durante liberação de endoprótese (A) e angiotomografia de controle após tratamento endovascular de dissecção tipo B (B).

■ Drenagem do líquido cefalorraquidiano

Pretendendo-se a cobertura de longo segmento da aorta descendente e, principalmente, a cobertura de subclávia que dá origem à artéria vertebral dominante ou única, procede-se à drenagem do líquido cefalorraquidiano. A pressão do líquido cefalorraquidiano deve ser mantida em torno de 10 mmHg. Outras condições que envolvem risco aumentado de isquemia medular por diminuição das vias colaterais incluem a correção prévia de aneurisma abdominal e oclusão bilateral das hipogástricas. O cateter intradural é mantido por 72 horas, já que o comprometimento medular pode ocorrer tardiamente.

■ Prognóstico

A aorta que é dissecada cresce mais rapidamente do que o vaso normal. Já a aorta normal cresce a uma taxa de 0,09 cm por ano após a idade adulta, e a aorta ascendente ou descendente que é dissecada cresce a uma taxa de 0,14 a 0,74 cm por ano.

O tratamento clínico adequado de DA do tipo B diminui os índices de mortalidade intra-hospitalar, mas não modifica os de mortalidade tardia. Em 20 a 50% dos casos, ocorrem complicações novas, como dissecção, ruptura e, mais comumente, degeneração para aneurismas saculares ou fusiformes. Os pacientes que usam betabloqueadores têm 80% de chance de não terem complicações, comparados com 47% dos pacientes que não aderem ao tratamento. A dilatação da falsa luz é o fator de pior prognóstico, e o diâmetro acima do qual a ruptura é mais provável é motivo de debate.

Parece haver um consenso em indicar intervenção para diâmetros de aorta descendente com 6 cm (Fig. 11.6). Entretanto, os pacientes com síndrome de Marfan ou portadores de doenças do colágeno devem ser tratados mais precocemente, em especial, se apresentarem sintomas.

A constatação da perviedade da falsa luz como o fator de pior prognóstico é também questionado.² Pelo menos um autor observou que a persistência de fluxo na falsa luz não se associou a maior risco de ruptura.³ Outros autores identificam a trombose da falsa luz como fator de proteção à rupturas.³

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão apresenta uma dissecção que se inicia após a artéria subclávia esquerda (tipo B) não complicada, pois a avaliação realizada não indica a existência de ruptura ou isquemia visceral. Nesse caso, não se indica intervenção cirúrgica. Devem ser iniciadas as medidas farmacológicas de controle da pressão arterial, e o paciente deve ser mantido em observação quanto à persistência da dor. Caso ela não desapareça, pode haver indicação de correção devido à dor intratável. Se houver melhora, o paciente é inserido em um programa de acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283(7):897-903.
 2. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Myrmel T, Meinhardt G, Cooper JV, et al. Partial thrombosis of the false lumen in patients with acute type B aortic dissection. *N Engl J Med*. 2007;357(4):349-59.
 3. Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H, Kische S, Fattori R, Rehders TC, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection. The INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) Trial. *Circulation*. 2009;120:2519-28.
 4. Nienaber CA, Zannetti S, Barbieri B, Kische S, Schareck W, Rehders TC. INvestigation of STEnt grafts in patients with type B Aortic Dissection: Design of the INSTEAD trial: a prospective, multicenter, European randomized trial. *Am Heart J*. 2005;149(4):592-9.
- Leituras Recomendadas
- Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, Do YS, Minamiguchi H, Saito H, et al. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation*. 2002;106(3):342-8.
- Kaji S, Nishigami K, Akasaka T, Hozumi T, Takagi T, Kawamoto T, et al. Aortic and peripheral vascular surgery: prediction of progression or regression of type A aortic intramural hematoma by computed tomography. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II281-6.
- Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest*. 2000;117(5):1271-8.
- Nienaber CA, Sievers HH. Intramural hematoma in acute aortic syndrome: more than one variant of dissection? *Circulation*. 2002;106(3):284-5.
- Pereira AH, Pereira AA. Síndrome aórtica aguda. In: Lobato AC, organizador. *Cirurgia endovascular*. 2. ed. São Paulo: ICVE. p. 603-32.

DERMATOLOGIA

12.	Anatomia e fisiologia da pele	95
	Patricia Paludo	
13.	Câncer de pele	101
	Patricia Paludo, Cintia Rito, Olga M. O. Harris	
14.	Manifestações cutâneas de doenças renais	116
	Daniel Fernandes Melo	
15.	Manifestações dermatológicas em endocrinopatias	119
	Paola Vizcaíchipi Sanchotene, Paula Periquito Cosenza	
16.	Alterações dermatológicas e doenças hepáticas	125
	Fabiane Cosendey, Fábio Sirufo, Alex Eiras Cosendey, Juliana Paulos de Rezende	
17.	Alterações dermatológicas e Aids	130
	Taiane Sawada, Eduardo Sprinz	
18.	Manifestações dermatológicas do lúpus eritematoso sistêmico	138
	Ana Luisa Bittencourt Sampaio Jeunon Vargas	
19.	Alterações dermatológicas e síndromes paraneoplásicas	145
	Luna Azulay-Abulafia, Larissa Hanauer de Moura	



Anatomia e fisiologia da pele

Patricia Paludo

DEFINIÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano. Reveste o organismo preservando a homeostasia do meio interno.

As funções da pele são as seguintes:

- Proteção contra agentes externos (físicos, químicos, mecânicos e biológicos)
- Termorregulação
- Resposta imunológica
- Controle hemodinâmico
- Sensorial
- Produção e excreção de metabólitos
- Endócrino

A pele é constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (Fig. 12.1).

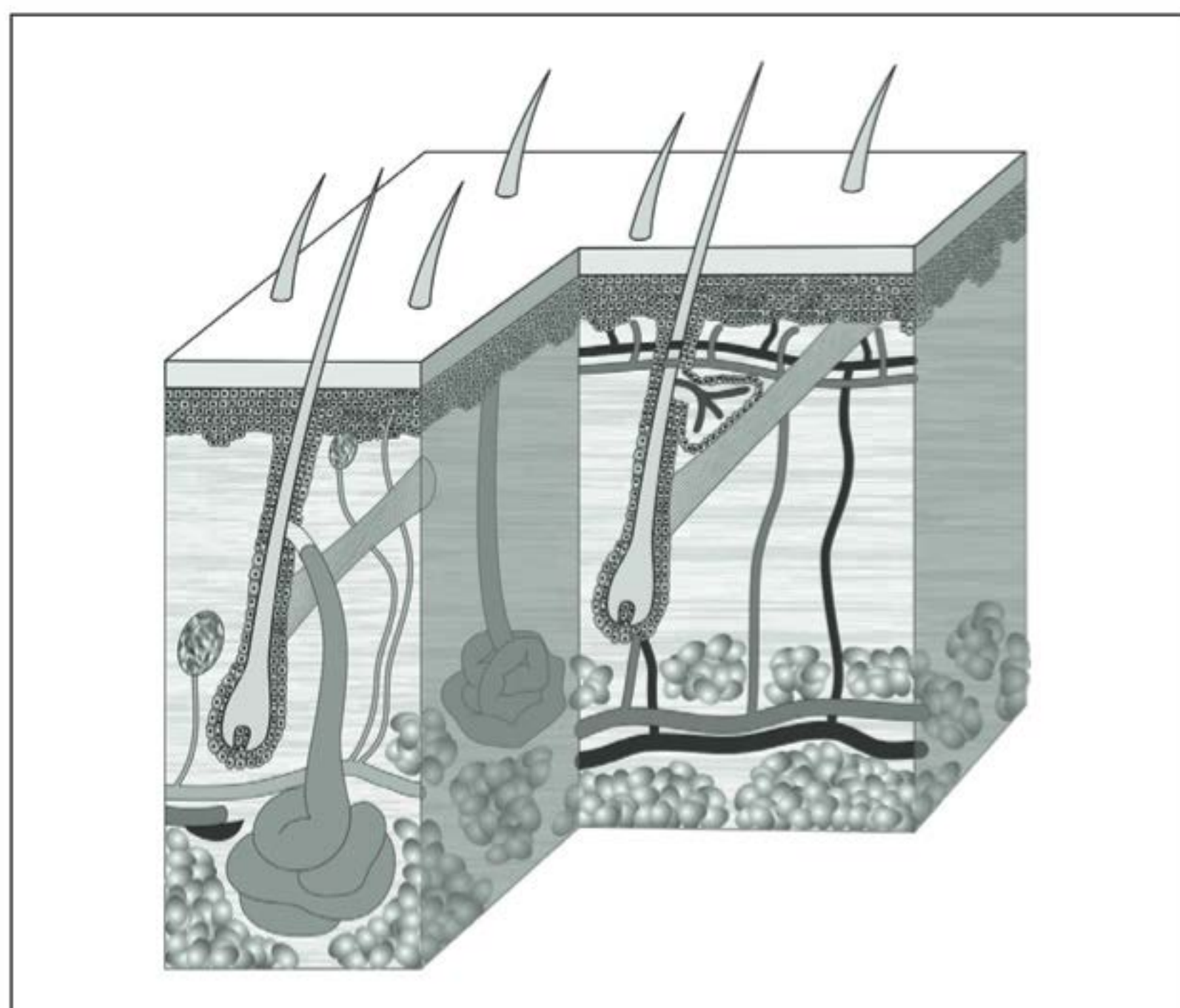


FIGURA 12.1

Representação das camadas da pele.

EPIDERME

A epiderme constitui-se em um epitélio escamoso estratificado queratinizado composto por queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel.

■ Epitélios de revestimento

Os epitélios podem ser classificados como de revestimento e glandular. O epitélio de revestimento reveste a superfície externa e as cavidades do corpo. É formado por células unidas entre si e dispostas sobre a membrana basal.

A membrana basal é constituída pelas lâminas basal e reticular. A **lâmina basal** é uma camada de matriz extracelular em contato direto com as células epiteliais. É composta por laminina, colágeno IV, entactina e proteoglicanas.

Já a **lâmina reticular** é composta por fibras colágenas contínuas com o tecido conectivo.

A adesão entre as células é feita por diversos mecanismos. Entre eles estão os seguintes:

Caderina ■ proteína transmembrana que promove aderência entre células contíguas.

Zônulas de oclusão ■ faixas de reentrâncias e saliências de membranas adjacentes.

Zônula de adesão ■ discreta separação entre as membranas em local de acúmulo de material elétron-denso na superfície interna das membranas.

Junção comunicante ■ estrutura proteica que contém poro hidrofílico central alinhado com o da célula adjacente, formando um canal intercelular.

Desmossomo ■ constituído centralmente por desmogleína, uma estrutura amorfa, que se interpõe entre as membranas plasmáticas de células adjacentes. Na sua porção citoplasmática, é constituído por uma placa densa submembranosa composta por proteínas como desmoplaquinas I e II, paco-globina, desmoioquina, desmocalmína e polipeptídeo da faixa 6. Nessas placas, estão inseridos os tonofilamentos, estruturas filamentosas que formam uma rede que vai de um desmossomo a outro, passando pelo núcleo da célula. O desmossomo é formado também por glicoproteínas transmembranas denominadas caderinas, que podem ser de dois tipos: desmogleína e desmocolina (Fig. 12.2).

Hemidesmossomos ■ estruturas de adesão semelhantes aos desmossomos, no entanto apresentam uma única placa de aderência e unem a membrana das células basais à membrana basal.

O tecido conectivo fica abaixo da membrana basal e contém os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição do epitélio.

O epitélio de revestimento pode ser classificado, de acordo com o número de camadas e a forma das células da camada mais superficial, em epitélio simples e estratificado.

O **epitélio simples** é composto por apenas uma camada de células e subdivide-se de acordo com o tipo celular (Tab. 12.1).

O **epitélio estratificado** é composto por mais de uma camada de células e sua classificação baseia-se na forma

das células mais superficiais. Os tipos mais frequentes no organismo são o pavimentoso e o prismático (Quadro 12.1).

O **epitélio pseudoestratificado** é um tipo de epitélio simples que apresenta núcleos em várias alturas, dando a impressão de ser um epitélio estratificado (Quadro 12.2).

O **epitélio de transição** é um epitélio pseudoestratificado, embora tenha a aparência de epitélio estratificado (Quadro 12.3). Todas as células estão em contato com a membrana basal, no entanto, nem todas atingem a superfície.

A epiderme e os queratinócitos: os queratinócitos são as células predominantes na epiderme (estão em 80% dela), apresentam origem ectodérmica e produzem queratina – proteína que forma a camada superficial da pele (camada córnea) –, além de unhas e cabelo. São ligados entre si por estruturas de adesão denominadas desmossomos (pontes intercelulares) e com a membrana basal por hemidesmossomos.

Os queratinócitos originam-se na camada basal e sofrem um processo de diferenciação à medida que atingem a superfície da pele, formando as diferentes camadas da epiderme, que são as seguintes:

a) Camada basal: camada essencialmente germinativa que origina as demais camadas da epiderme por meio de progressiva diferenciação celular. É constituída por células basais, melanócitos e células de Merkel.

As células basais são cuboides, apresentam núcleo grande, alongado e hiper cromático.

Os melanócitos são células dendríticas de origem ectodérmica presentes na camada basal e em folículos pilosos. Apresentam prolongamentos que se comunicam com as células da camada espinhosa, formando a unidade epidermomelânica (Fig. 12.3). Sua principal função é a

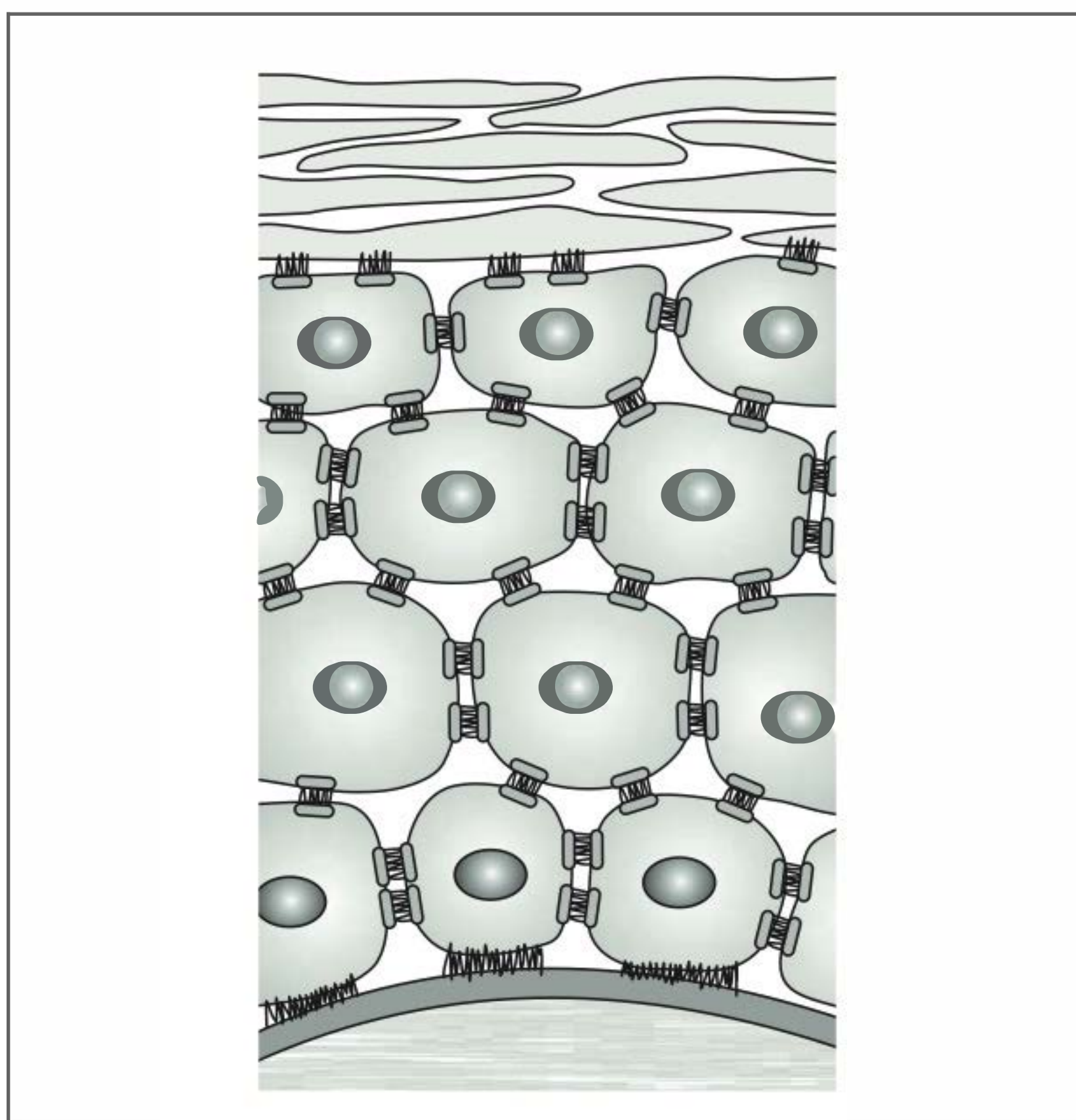


FIGURA 12.2

Representação de desmossomo e hemidesmossomo.

TABELA 12.1 Tipos de epitélio simples

Tipo	Exemplos
Epitélio cúbico simples	Revestimento ovariano Revestimento de túbulos renais Revestimento de folículos tireóideos
Epitélio pavimentoso simples	Endotélio: revestimento interno dos vasos Mesotélio: pleura, peritônio, pericárdio
Epitélio cilíndrico simples	Revestimento do intestino delgado (as células apresentam projeções digitiformes, denominadas microvilosidades, que formam a borda em escova)

a) **Derme papilar:** fibras colágenas mais finas e dispostas verticalmente. Essas fibras formam as papilas dérmicas, que se moldam aos cones epiteliais da epiderme. A derme papilar apresenta maior celularidade.

b) **Derme reticular:** composta por fibras colágenas mais espessas e onduladas dispostas paralelamente à epiderme.

c) **Derme perianexial:** semelhante à derme papilar com disposição em torno dos anexos.

A derme aloja as estruturas anexas: glândula sudorípara écrina e apócrina, unidade pilossebácea e músculo erector do pelo, além de estruturas nervosas e vasculares (Fig. 12.4).

Glândula sudorípara écrina. Esse tipo de glândula está presente em toda a superfície do corpo, sendo maior a concentração nas regiões palmoplantar e axilar. Origina-se de brotamentos da epiderme. A porção secretora (ácino) localiza-se na junção dermo-hipodérmica ou na porção inferior da derme. O ducto sudoríparo desemboca diretamente na superfície da pele, e o hipotálamo estimula as glândulas através de terminações simpáticas colinérgicas. A acetilcolina é o neurotransmissor responsável pela sudorese. O fluido precursor, produzido pela porção secretora da glândula, tem características semelhantes às do plasma, porém, sem proteínas. Há modificações no fluido precursor à medida que percorre o ducto, sendo os íons sódio e cloreto reabsorvidos. A reabsorção depende do fluxo da secreção através do ducto. Quando esse fluxo

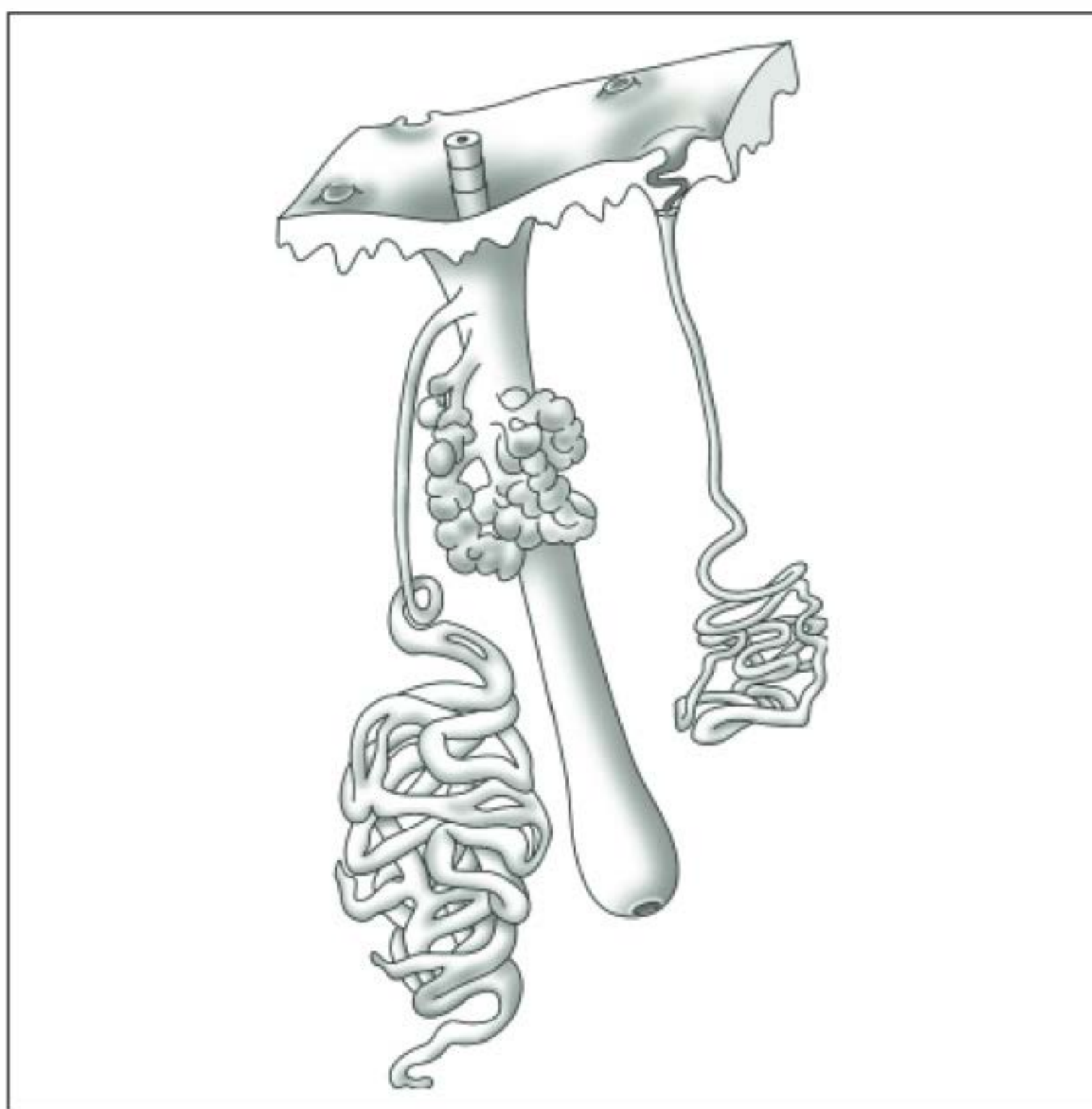


FIGURA 12.4

Representação de estruturas anexas.

é lento, ocorre maior absorção de íons sódio e cloreto, resultando na diminuição da pressão osmótica no interior do ducto. Ocorre também maior reabsorção de água, tornando o fluido mais concentrado. Os principais constituintes do suor são sódio, cloreto, potássio, ureia, lactato e glicose, e a principal função das glândulas sudoríparas écrinas é a termorregulação (Fig. 12.5).

Glândula sudorípara apócrina. Desenvolve-se a partir da porção infundibular ou superior do folículo piloso. Está presente nas regiões axilar, genital e periareolar. O ducto sudoríparo desemboca acima do ducto da glândula sebácea. A porção secretora (ácino) localiza-se na junção dermo-hipodérmica ou na derme. É composta por uma camada de células, que varia em aparência do cuboide ao colunar, circundada por células mioepiteliais. Os ápices das células colunares projetam-se para o interior do lúmen da glândula e, nos cortes histológicos, aparecem como se tivessem sido expelidos (secreção por decapitação). Estímulos nervosos e hormonais são correspondidos. A composição da secreção é parcialmente conhecida, sendo encontrados proteína, amônia, carboidratos e ácidos graxos. O odor forte decorre do processamento da secreção por bactérias.

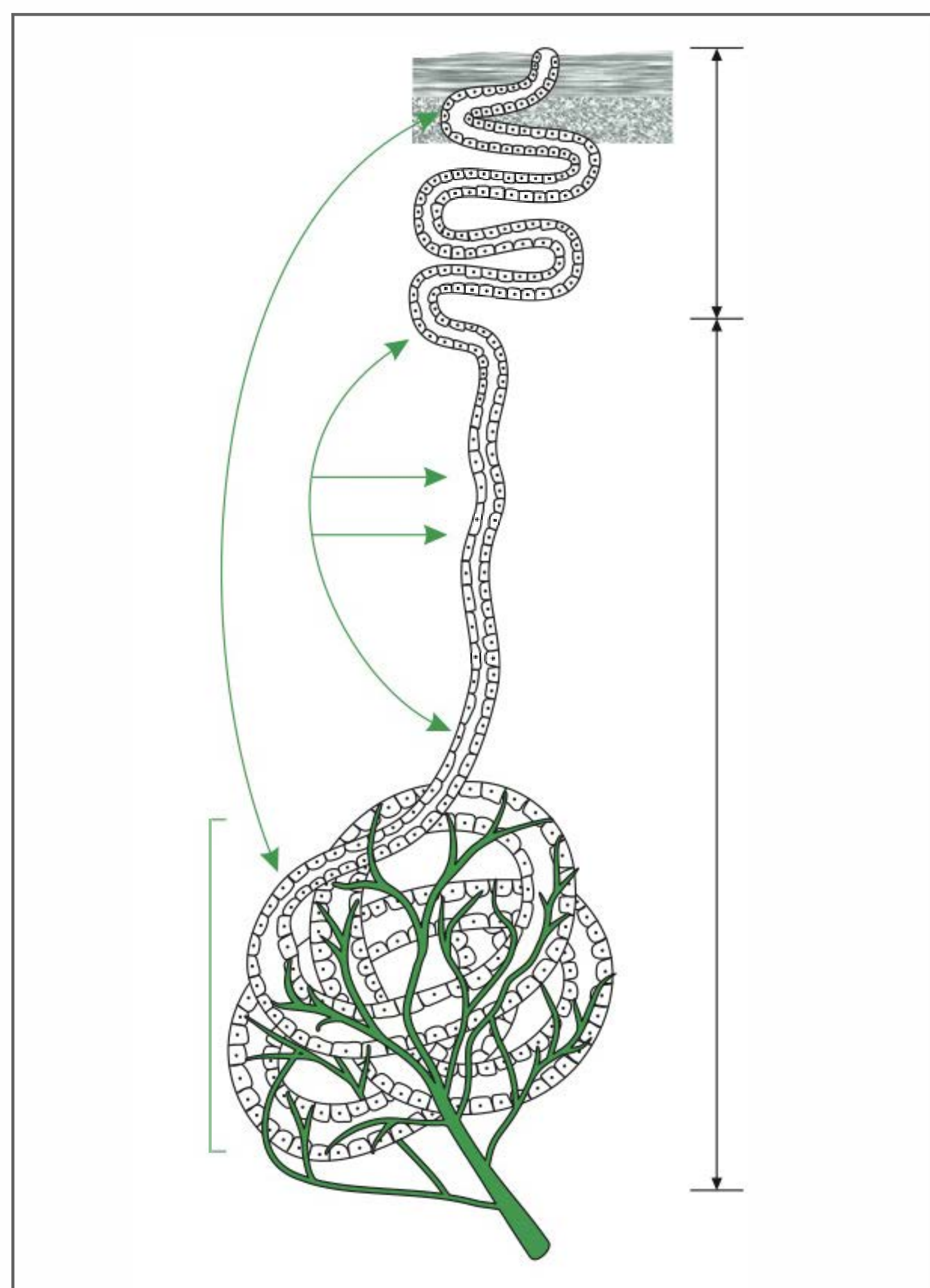


FIGURA 12.5

Glândula sudorípara écrina.

Folículo piloso. Forma-se a partir de projeções da epiderme para o interior da derme durante a embriogênese. Os pelos finos que recobrem a maior parte do corpo são denominados *vellus*, e os pelos mais longos e espessos, presentes em couro cabeludo, barba, cílios, região pubiana e axilas, são denominados pelos terminais.

O folículo é dividido em segmento superior e inferior. O segmento superior constitui-se em infundíbulo – porção que vai da abertura do folículo na superfície até a inserção da glândula sebácea – e istmo – fica entre o ducto sebáceo e vai até a inserção do músculo eretor do pelo. O segmento inferior é formado pela **haste**, segmento que vai do istmo ao bulbo, e pelo **bulbo**, porção mais inferior do folículo.

O folículo piloso é composto por haste pilosa, bainha folicular interna e externa e bulbo germinativo. A matriz, no interior do bulbo, é constituída por células epiteliais e melanócito, e sua base envolve a papila, formada por tecido conectivo e vasos. As células do bulbo se multiplicam e dão origem à haste pilosa, que é formada por células queratinizadas cobertas por cutícula (Fig. 12.6).

Os pelos passam por três fases evolutivas, que são as seguintes (Fig. 12.7):

- **Anágena:** fase de intensa atividade mitótica no bulbo. Ela pode durar de 3 a 6 anos.
- **Catágena:** nessa fase, as mitoses são interrompidas e a apoptose das células da matriz e da bainha interna é iniciada, ocasionando retração da porção inferior do folículo até o nível da inserção do músculo eretor do pelo. A duração da fase catágena é de duas semanas.

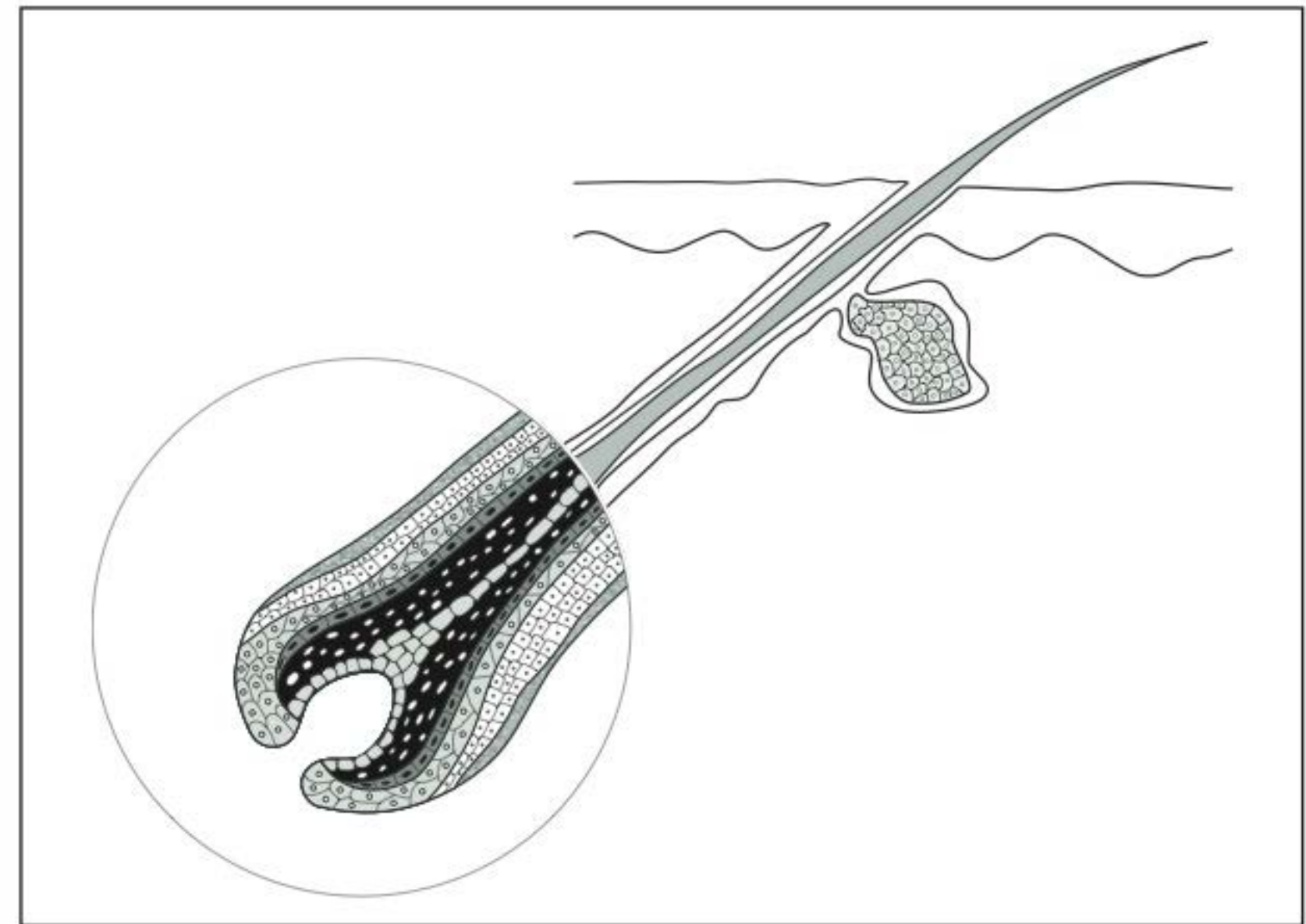


FIGURA 12.6

Representação de corte longitudinal de folículo piloso.

- **Telógena:** fase de repouso. As células da papila emitem sinais para promover a atividade mitótica das células-tronco para iniciar nova fase anágena. Essa fase tem duração de três meses.

■ Unhas

A unidade ungueal é composta por seis componentes: matriz ungueal, que origina a lâmina ungueal e está localizada abaixo da borda ungueal proximal; lâmina ungueal, que está aderida ao leito ungueal; sistema cuticular, que é composto, na porção proximal, pela

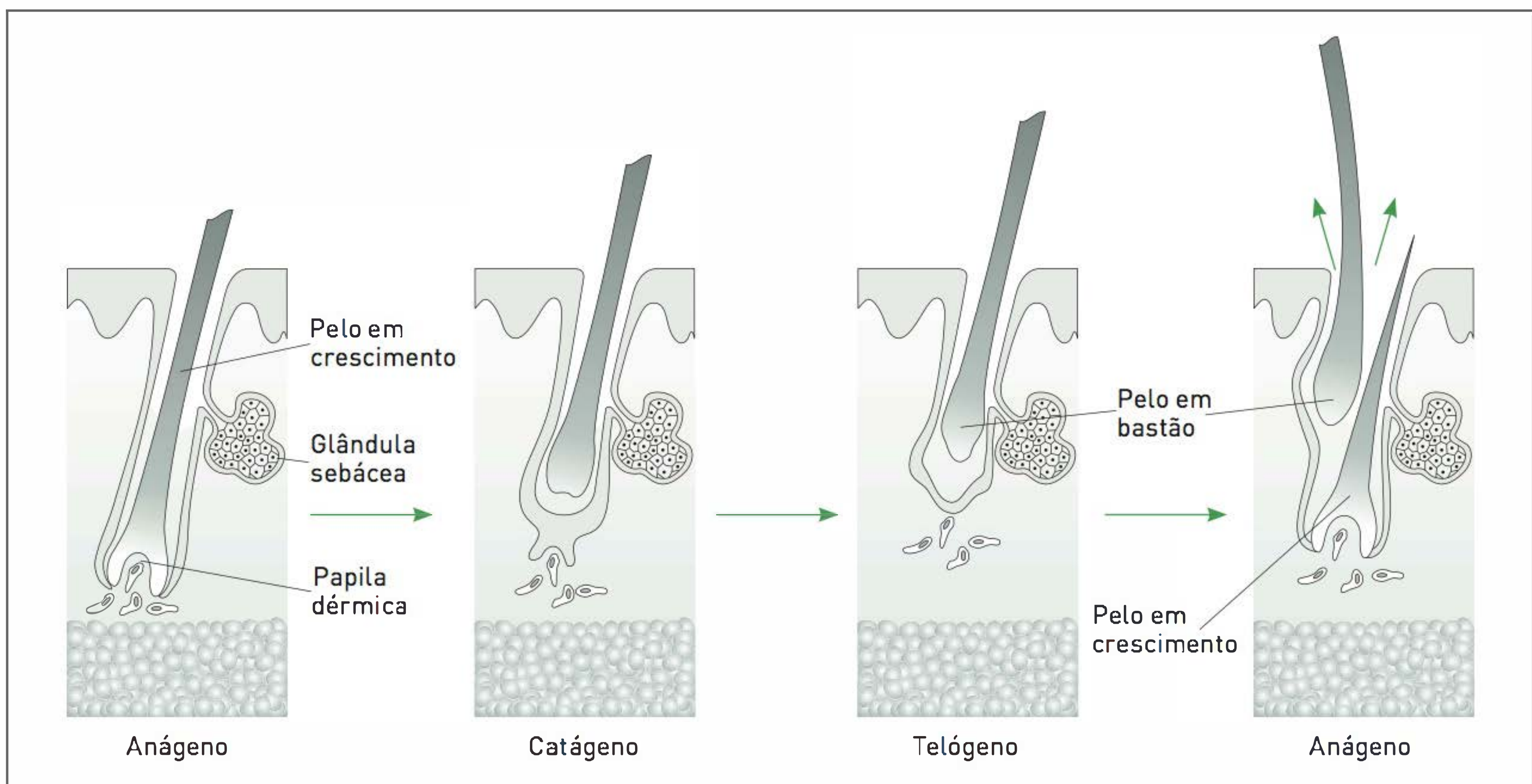
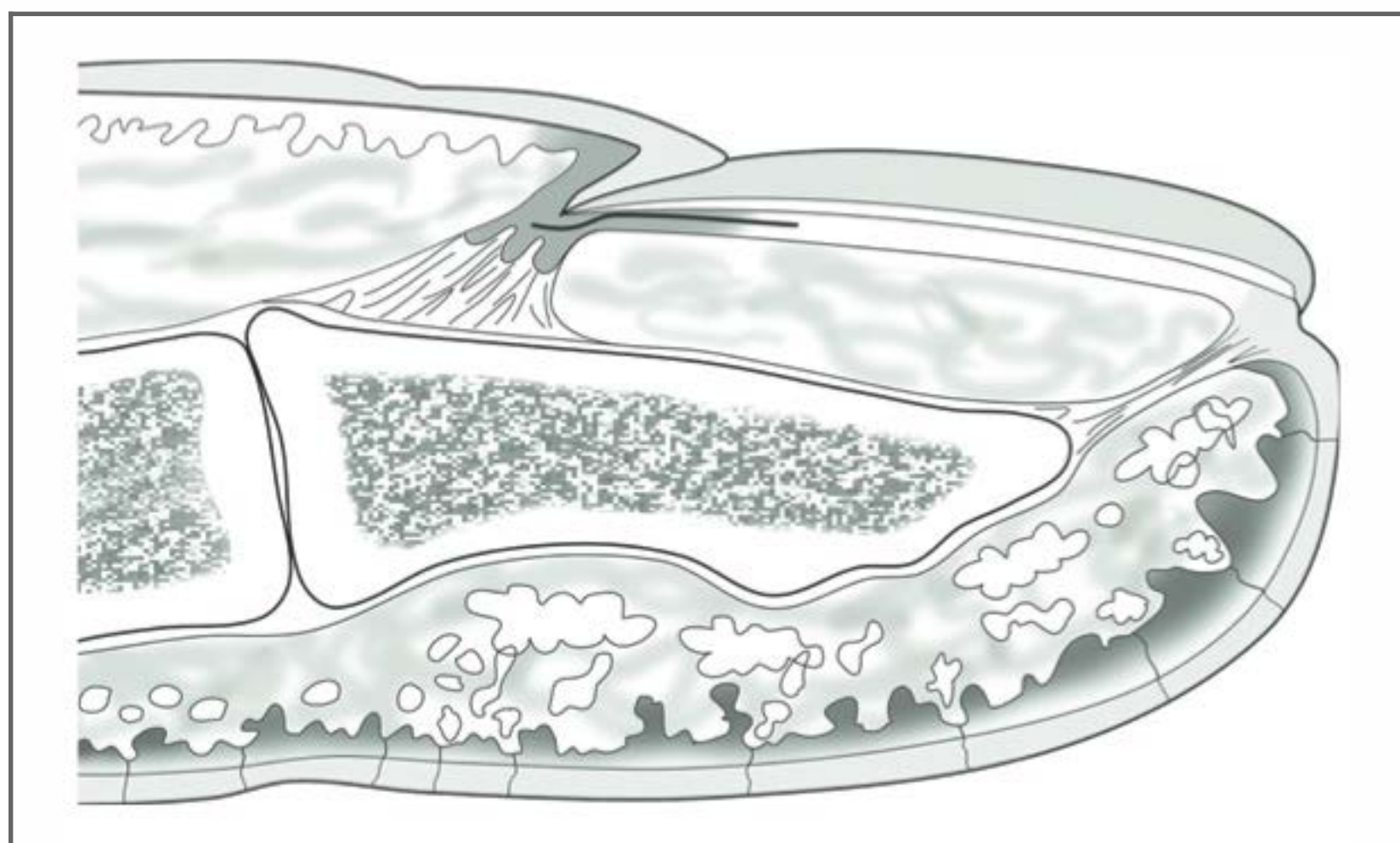


FIGURA 12.7

Fases evolutivas dos cabelos.

**FIGURA 12.8**

Representação de corte longitudinal da unha.

cutícula e, na porção distal, pelo hiponíquio; leito ungueal; sistema de ligamentos de ancoragem, entre o osso e a matriz proximalmente e entre o osso e o sulco distalmente; prega ungueal proximal, lateral e distal.

A lúnula é uma área esbranquiçada em formato de crescente, distal à prega ungueal proximal, que delimita o epitélio da matriz.

As unhas crescem 0,1 mm/dia nas mãos (Fig. 12.8) e metade ou um terço dessa medida nos pés.

HIPODERME

A hipoderme é formada por lóbulos de adipócitos delimitados por septos de tecido conectivo vascularizados e inervados. Ela funciona como isolante térmico e mecânico, depósito de calorías e ainda favorece a mobilidade da pele sobre os músculos. É considerada um importante local de produção e conversão hormonal.

LEITURAS RECOMENDADAS

Chu DH. Overview of biology, development, and structure of skin. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest, Paller AM, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 57-72.

Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

Murphy GF. Histology of the skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy G, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 7-58.

Sampaio AS, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007.

Tosti A, Piraccini BM. Biology of nails and nail disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest, Paller AM, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1028-36

Câncer de pele

Patricia Paludo

Cintia Rito

Olga M. O. Harris

CASO CLÍNICO

A) Uma paciente do sexo feminino, 50 anos, pele branca, olhos azuis, agricultora, apresenta lesão papulosa, translúcida, com áreas pigmentadas, telangiectasias e bordas peroladas na região cervical esquerda, medindo aproximadamente 1 x 1 cm. Verificou-se que sua face apresenta envelhecimento cutâneo significativo, não esperado para a idade (Fig. 13.1).

B) Um paciente do sexo masculino, com 65 anos, branco, natural do Rio Grande do Norte e de profissão militar, apresenta lesão na mão direita, com quatro anos de evolução, vegetante, ulcerada, com aproximadamente 5 cm de diâmetro, associada a acentuado dano cutâneo actínico (Fig. 13.2).

C) Um paciente do sexo masculino, com 34 anos, natural do Rio de Janeiro, branco, olhos azuis, exerce a profissão de bancário e apresenta história de veraneio em praia durante toda a infância e a adolescência. Ele é portador de grande quantidade de nevos e apresenta lesão em flanco com tempo de evolução desconhecido. Ao realizar exame dermatológico (Fig. 13.3), verificou-se placa assimétrica, com bordas irregulares e múltiplas cores, medindo 5 x 3 cm nos seus maiores eixos. O paciente relata que um irmão é portador de múltiplos nevos e que teve história de melanoma.



FIGURA 13.1

Carcinoma basocelular. Lesão na região nasal



FIGURA 13.2

Carcinoma espinocelular. Lesão ulcerovegetante na mão direita.

Foto: Dra. Ellen Panisset.

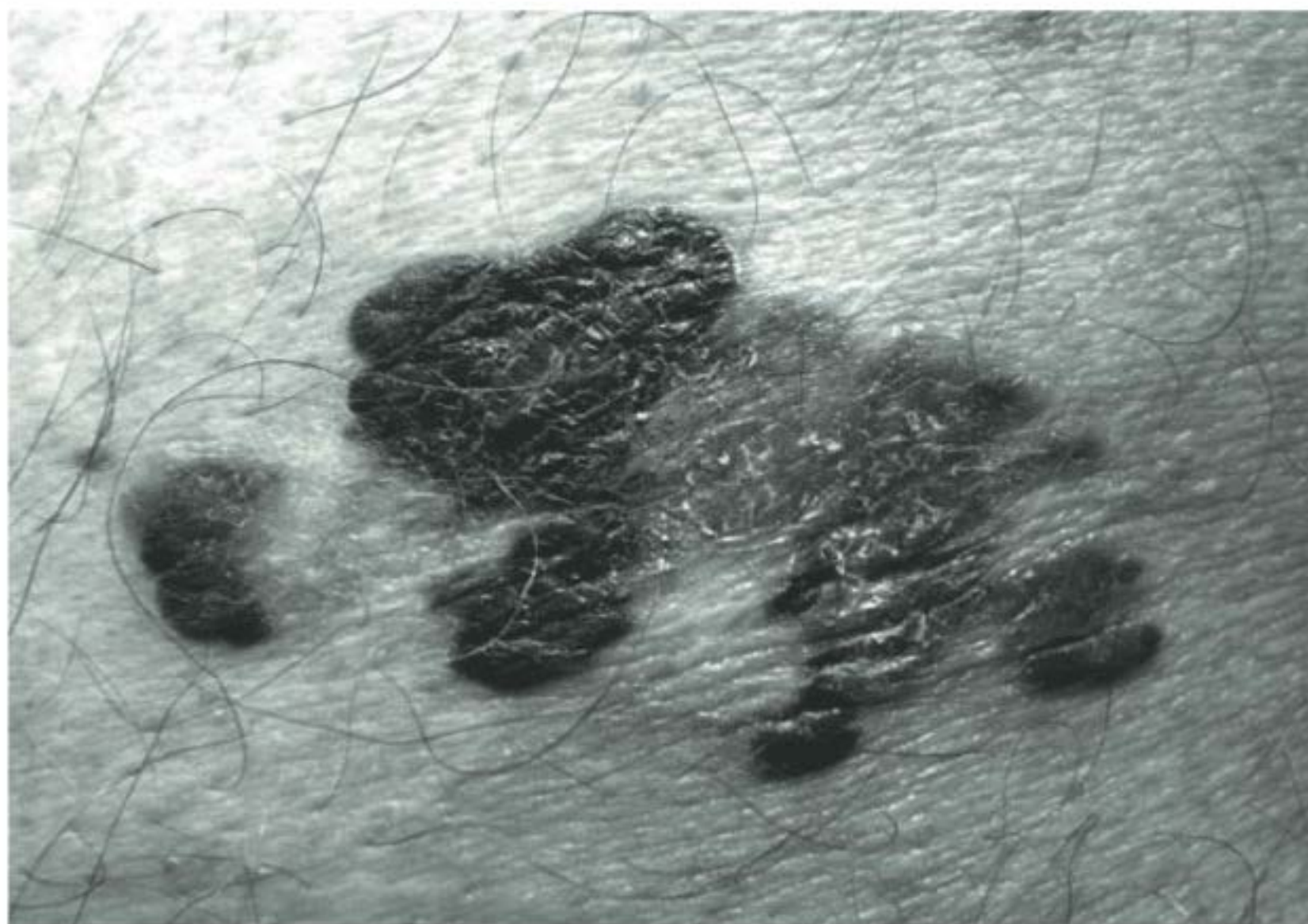


FIGURA 13.3

Melanoma extensivo superficial. Lesão em flanco.

Carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC) são os tipos de câncer mais comuns. Com a exceção do melanoma, eles representam juntos aproximadamente 95% das neoplasias malignas cutâneas. Apresentam crescimento local significativo, podem causar grande destruição tecidual e são cerca de 70 vezes mais frequentes em indivíduos de pele clara do que nos de pele escura. Um importante fator de risco para desenvolvimento do câncer de pele é a exposição solar crônica e intermitente.

CARCINOMA BASOCELULAR

Definição

O carcinoma basocelular é um tumor maligno da pele também conhecido como basalioma, epitelioma basocelular e carcinoma de células basais. Esse tipo de câncer é o de incidência mais comum entre os de neoplasia maligna (cerca de 50% de todas as neoplasias malignas).

Epidemiologia

A incidência do carcinoma basocelular varia de acordo com a área geográfica, sendo maior na Austrália, com aproximadamente 977/100.000 casos por ano. Nas últimas décadas, a ocorrência desse câncer vem aumentando mundialmente de forma significativa. Ele afeta com mais frequência homens em idade adulta. O comprometimento de cabeça e pescoço é mais comuns nesses casos, sendo raro em palmas e plantas. Apenas 20% dos casos ocorrem em áreas não fotoexpostas. Pode haver o acometimento de mucosas por contiguidade. Em negros, o carcinoma basocelular é pouco comum.

Fatores de risco

Exposição solar crônica e intermitente, bem como queimadura durante a infância ou a adolescência, são fatores importantes na determinação do risco de se desenvolver CBC. Este é maior em indivíduos de cor clara, cabelos ruivos ou loiros e com efélides. Outros fatores que influenciam no risco de desenvolvimento de CBC são imunossupressão, exposição à radiação e ao arsênico. Algumas síndromes genéticas apresentam incidência aumentada de CBC.

Sinais e sintomas

O CBC tem crescimento lento e apresenta baixa letalidade. Entretanto, ele pode invadir os tecidos adjacentes e provocar deformidades significativas. A ocorrência de metástases é rara e envolve linfonodos, pulmões e ossos. Algumas formas são mais agressivas e têm mais chances de recorrência, mas o prognóstico em geral é excelente se tratado de forma adequada.

Existem subtipos do CBC que se apresentam com diferentes características clínicas e histopatológicas. Eles respondem de forma variada aos tratamentos disponíveis.

Carcinoma basocelular nodular, nódulo-cístico ou globoso. Esse tipo é o de incidência mais comum. Nesse caso, há pápula ou nódulo perolado com presença frequente de vasos superficiais dilatados (telangiectasias) e pode ulcerar (Fig. 13.4 A e B).

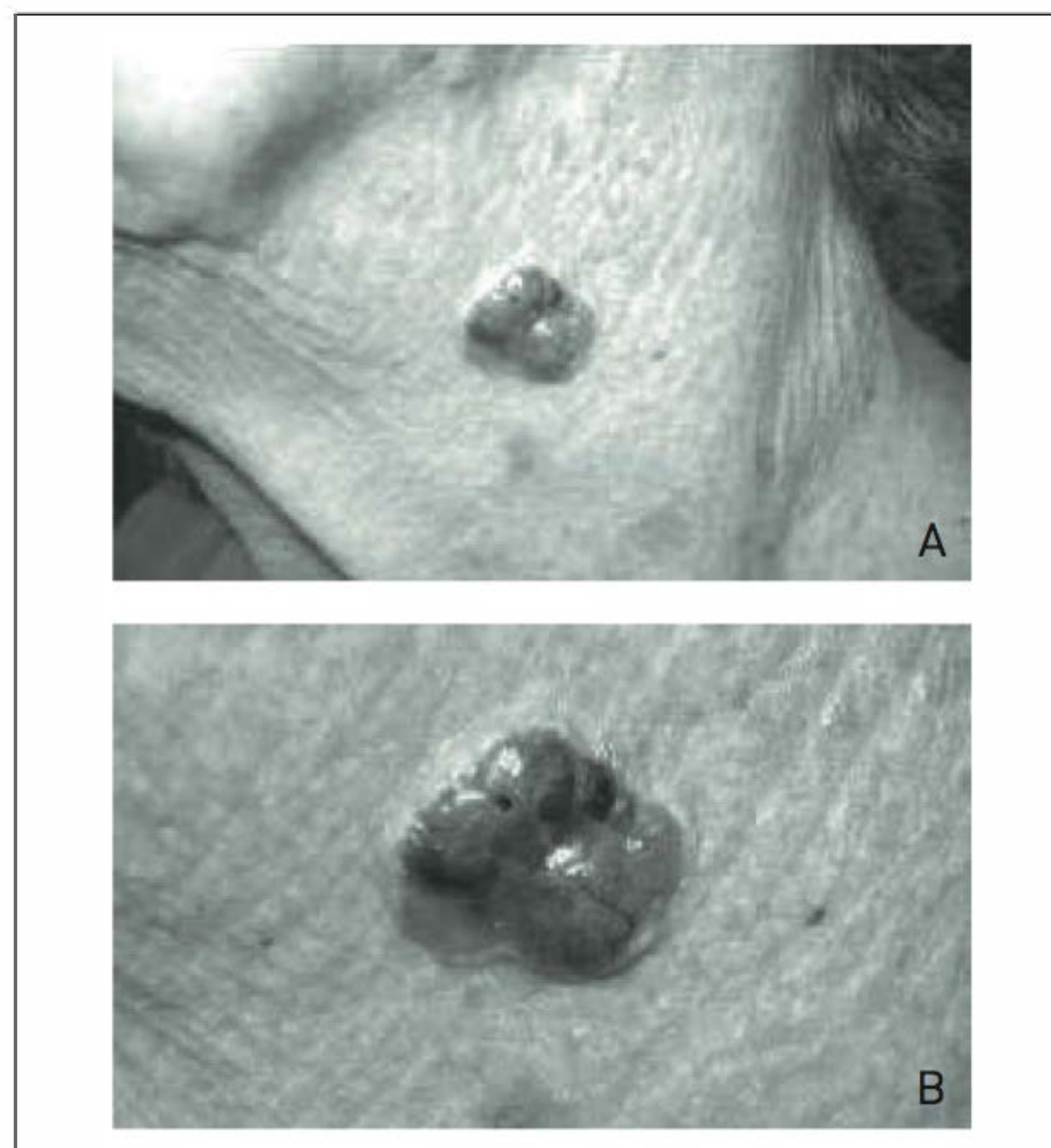


FIGURA 13.4

Carcinoma basocelular nodular.

Carcinoma basocelular pigmentado. Esse CBC também apresenta pápula ou nódulo pigmentado, podendo ulcerar. Em alguns casos, assemelha-se ao melanoma (Fig. 13.5).

Carcinoma basocelular ulcerado. O CBC ulcerado pode iniciar como úlcera ou esta resultar da evolução de um CBC nodular (Fig. 13.6).

Carcinoma basocelular terebrante. O CBC terebrante apresenta forma ulcerada com evolução rápida e grande destruição do maciço central da face.

Carcinoma basocelular plano-cicatricial. Nesse carcinoma, a forma evolutiva é de CBC nodular. Ele apresenta bordas peroladas, progressão periférica e clareamento central (Fig. 13.7 A e B).



FIGURA 13.5
Carcinoma basocelular pigmentado sem ulceração.



FIGURA 13.6
Carcinoma basocelular ulcerado.

Carcinoma basocelular superficial. O CBC superficial é encontrado frequentemente no tronco e apresenta-se como placa eritematosa com leve infiltração e lento crescimento centrífugo (Figs. 13.8 A e B).

Carcinoma basocelular esclerodermiforme. Esse carcinoma constitui-se em uma lesão esbranquiçada, endurecida, com margens mal definidas e aspecto de cicatriz. Nesse tipo de CBC, o crescimento é agressivo e há alta taxa de recidiva pós-cirúrgica, sendo indicada cirurgia micrográfica de Mohs (Fig. 13.9 A e B).

■ Histopatologia

O CBC é constituído por células semelhantes às células da camada basal da epiderme, denominadas células basaloides. No entanto, com proporção maior de núcleo para citoplasma. A proliferação celular ocorre em maciços ou cordões. Há um grau variável de atipias e mitoses. As células da periferia do tumor apresentam orientação radial com seus grandes eixos dispostos de forma paralela (disposição em paliçada). Os grupamentos de células basaloides são sustentados por estroma conectivo próprio com o qual são formadas fendas, chamadas epitélio-estroma.

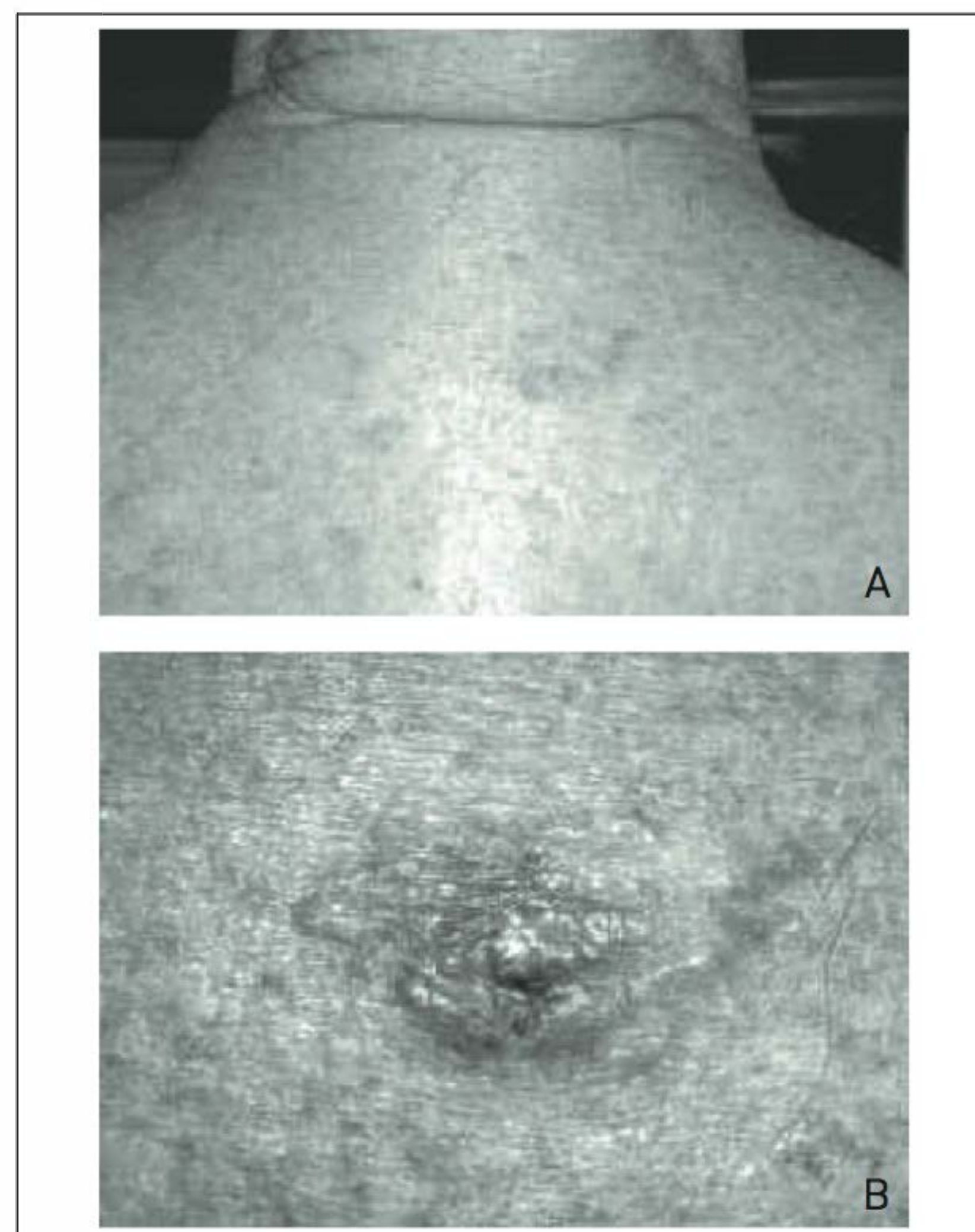


FIGURA 13.7
Carcinoma basocelular plano-cicatricial.

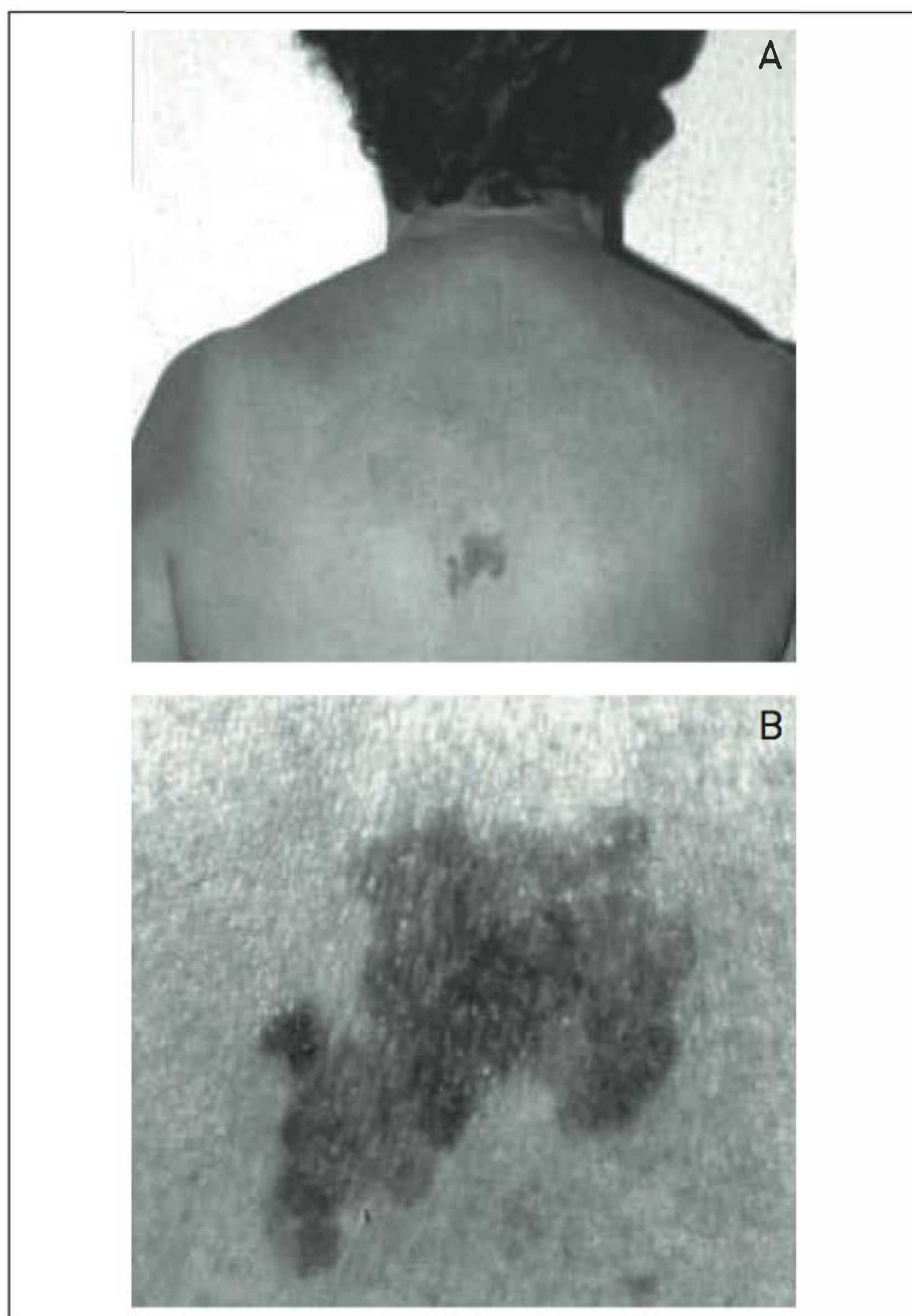
**FIGURA 13.8****Carcinoma basocelular superficial.**

Foto: Dr. Ademilson T. Caldas.

O crescimento tumoral no CBC nodular ocorre para dentro da derme sob a forma de agregados celulares de tamanhos variáveis (Figs. 13.10, 13.11 e 13.12).

No CBC superficial, o crescimento tumoral é irregular, estendendo-se para dentro da derme papilar a partir da camada basal da epiderme. Infiltrado inflamatório crônico inespecífico está presente na derme.

O CBC esclerodermiforme apresenta células tumorais dispostas em trabéculas entre feixes colágenos com aspecto hialinizado ou fibrosado.

No tipo infiltrativo, há tendência para crescimento mais agressivo, com grupamentos irregulares de células basaloides infiltrando o colágeno dérmico.

O termo CBC metatípico é utilizado para tumores que, na patologia, apresentam características tanto de CBC quanto de CEC.

A melanina, em CBC pigmentado, é produzida pelos melanócitos no interior do tumor.

■ Diagnóstico

O diagnóstico tem como base a história do desenvolvimento da lesão, o exame clínico e o histopatológico.

**FIGURA 13.9****Carcinoma basocelular esclerodermiforme.**

Foto: Dr. Ademilson T. Caldas.

A dermatoscopia (técnica que permite o aumento da lesão de 6 a 100 vezes por meio da utilização de lente e luz apropriadas) auxilia no diagnóstico clínico, pois permite a identificação de estruturas que sugerem esse diagnóstico. Os critérios dermatoscópicos associados ao carcinoma basocelular são vasos arboriformes, ninhos ovoides cinza-azulados, ulceração, estruturas em folha de bordo, estruturas em raio de roda e múltiplos glóbulos cinza-azulados (Fig. 13.13).

■ Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são carcinoma espinocelular, melanoma, doença de Bowen, esclerodermia, lúpus eritematoso, ceratose actínica e seborreica,

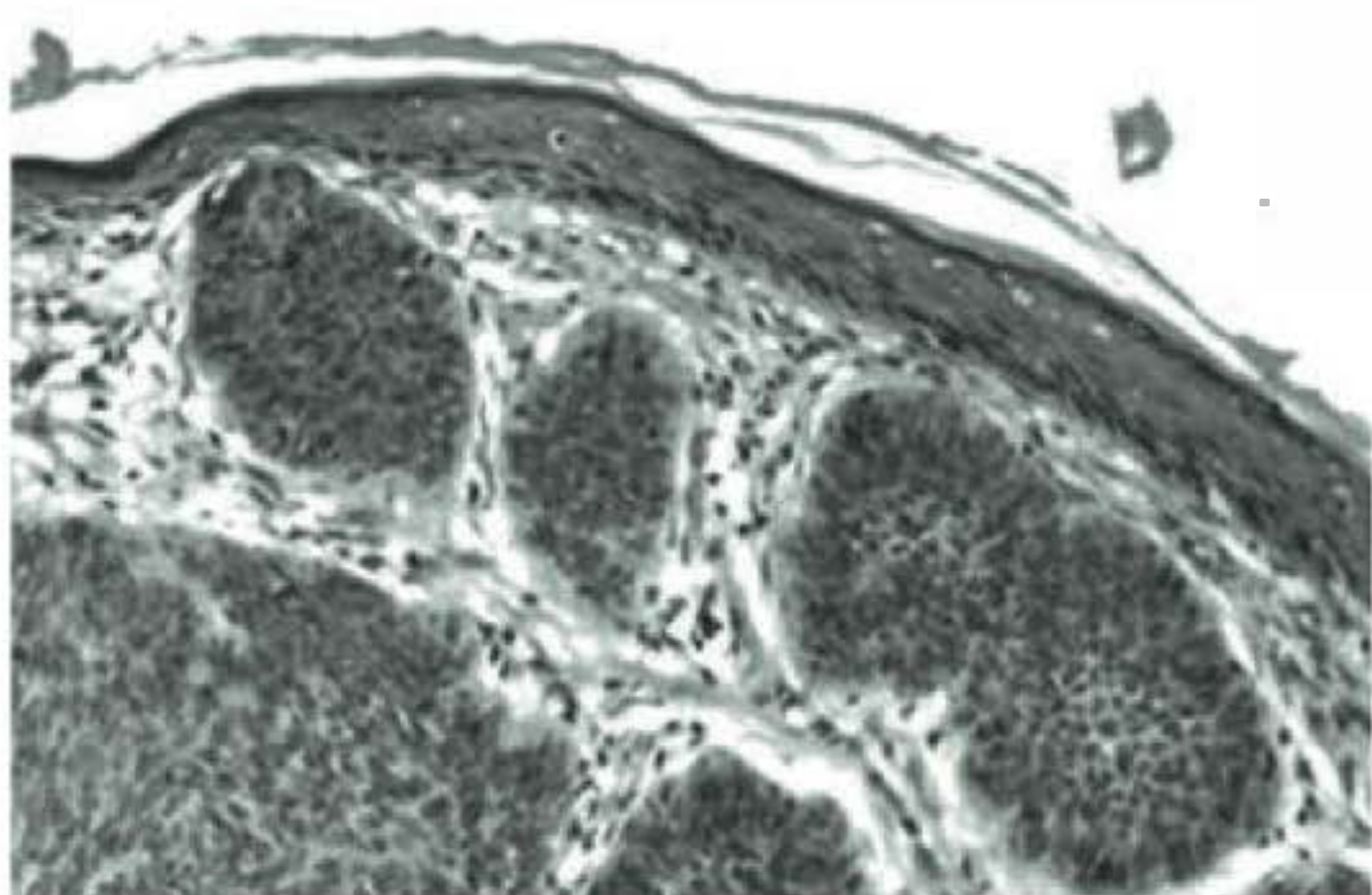


FIGURA 13.10

Carcinoma basocelular. Epiderme retificada e derme ocupada por grupamentos de células basaloides.

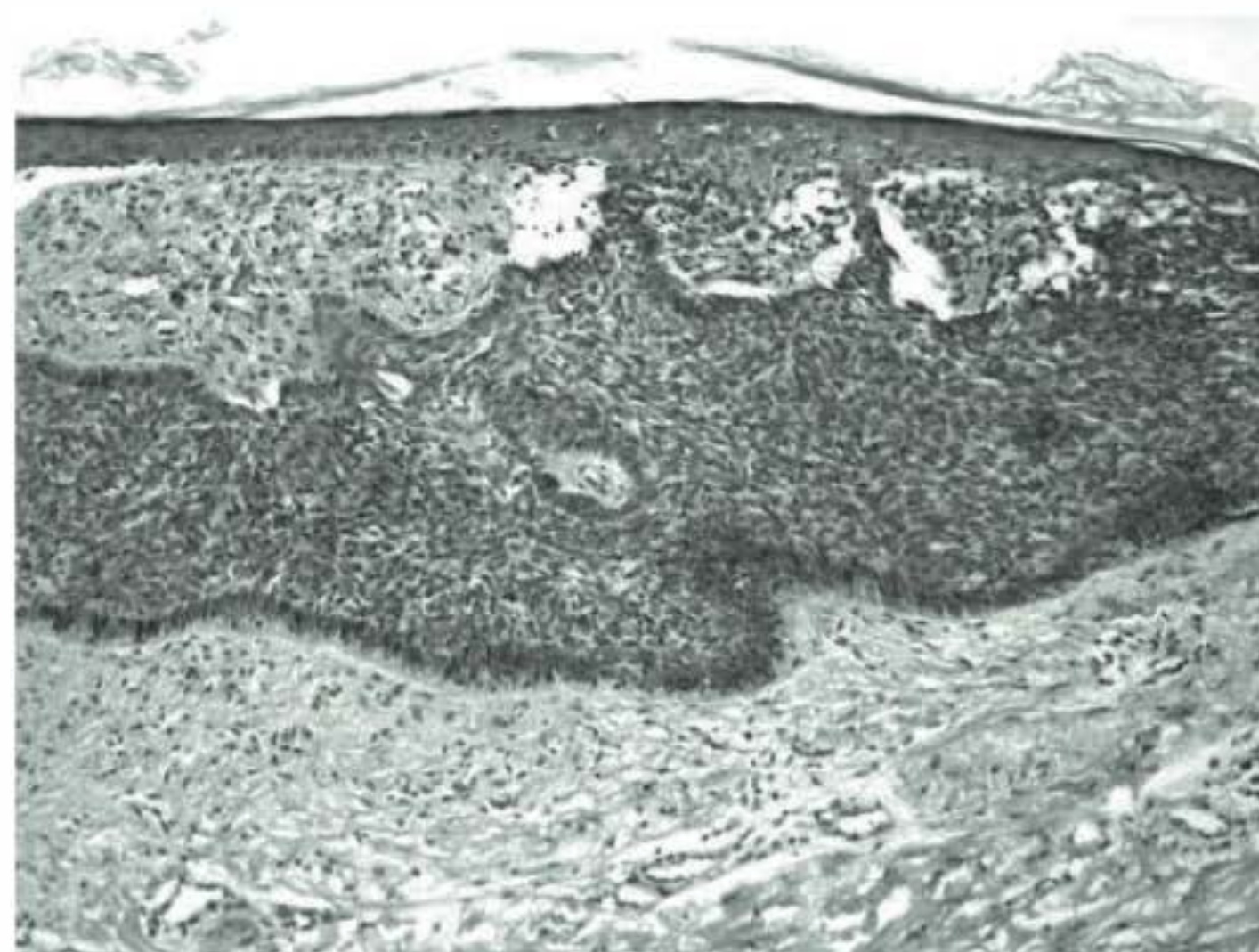


FIGURA 13.12

Carcinoma basocelular. Proliferação de células basaloides com células periféricas em paliçada e retração justatumoral.

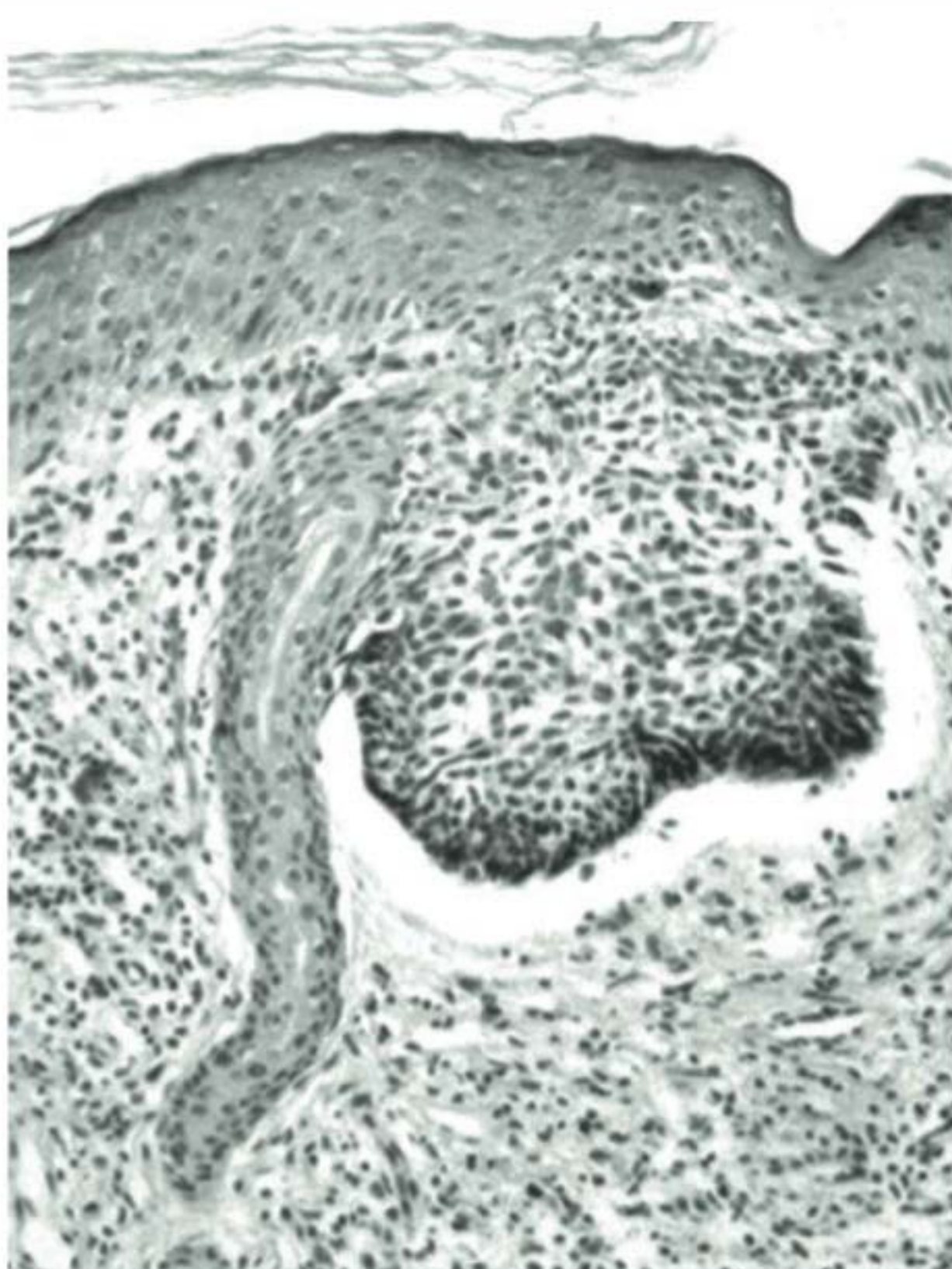


FIGURA 13.11

Carcinoma basocelular. Proliferação de células basaloides com células periféricas em paliçada e retração justatumoral. Área próxima a ducto écrino.

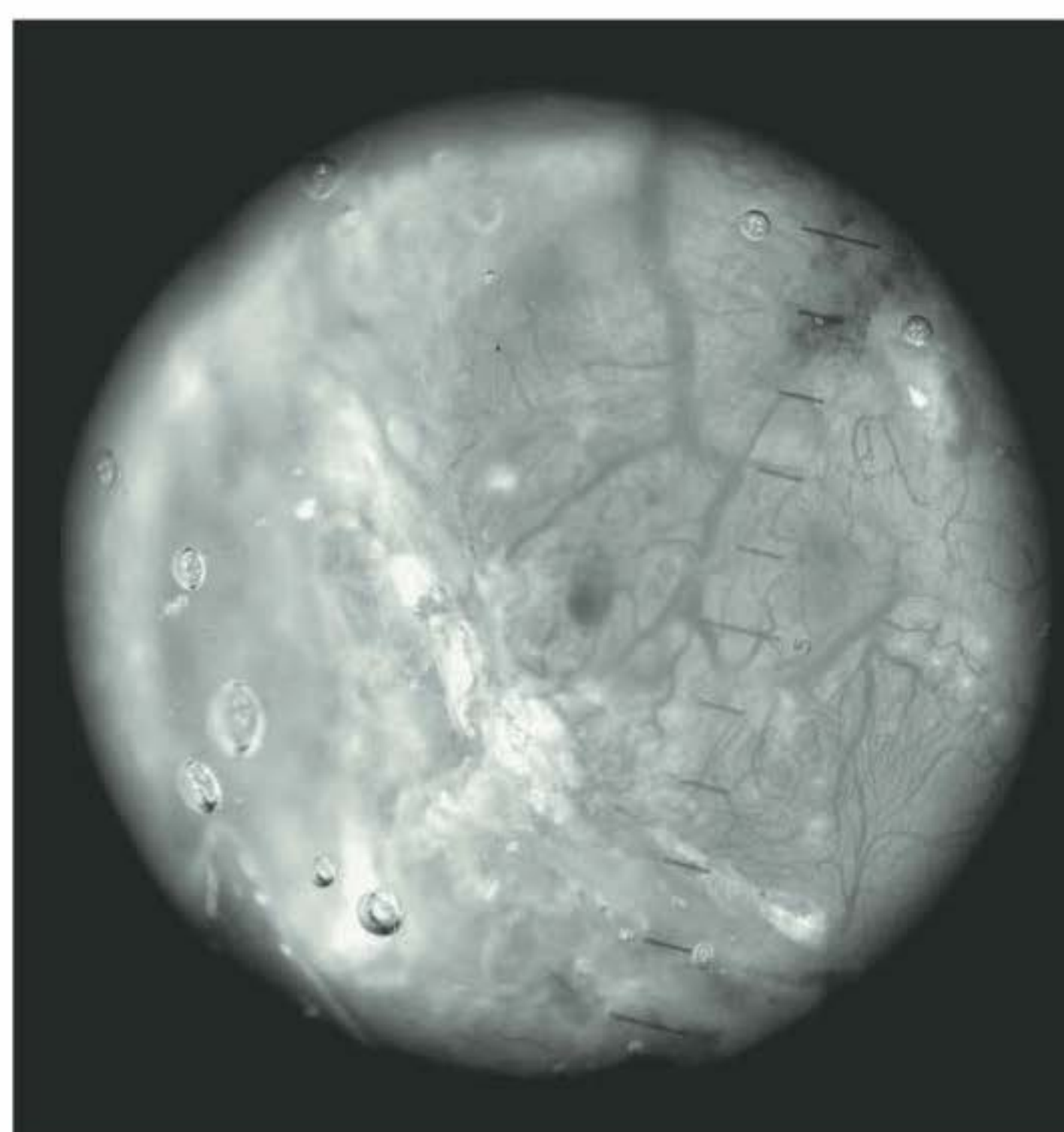


FIGURA 13.13

Carcinoma basocelular. No que diz respeito à dermatoscopia (referente à lesão da Fig. 13.1 – aspecto clínico), pode-se observar ausência de critérios para lesão melanocítica, presença de vasos arboriformes e ninho ovoide (círculo).

nevo melanocítico intradérmico, hiperplasia sebácea e pápula fibrosa da face.

■ Tratamento

O principal objetivo do tratamento é a erradicação completa do câncer com o melhor resultado estético possível. Existem diferentes abordagens terapêuticas disponíveis: curetagem e eletrodessecação, exérese cirúrgica, crioterapia, cirurgia micrográfica de Mohs, imiquimod (imunomodulador), 5-fluorouracil (antimitótico), terapia fotodinâmica e radioterapia. A escolha do tipo de tratamento depende do subti-

po, do tamanho e da localização do CBC, da preferência e da idade do paciente e dos recursos disponíveis. A cirurgia micrográfica de Mohs é indicada em casos de CBC de alto risco (periocular, sulco nasolabial e nariz), lesões grandes (mais de 2 cm), bordas mal definidas, casos recidivantes e de crescimento agressivo e em CBC esclerodermiforme, infiltrativo e micronodular. Essa cirurgia permite excisão da lesão com controle microscópico das margens, objetivando a retirada completa da lesão e maior conservação do tecido. Após o tratamento, os pacientes devem ser acompanhados, considerando o risco de aproximadamente 45% de chances de desenvolver um novo CBC em cinco anos.

■ Prevenção

É importante orientar a população quanto aos perigos provocados pela exposição solar desde o início da vida. A indicação de roupas, filtros solares e orientação em relação ao horário de exposição solar visa à prevenção da ocorrência de câncer de pele.

CARCINOMA ESPINOCELULAR

■ Definição

O CEC é também conhecido como carcinoma de células escamosas, espinalioma, epitelioma espinocelular e carcinoma epidermoide.

Ele ocorre devido à proliferação maligna dos queratinócitos da pele ou das superfícies mucosas. A maioria desses casos de câncer desenvolve-se a partir de uma causa ou fator predisponente conhecido.

■ Epidemiologia

O CEC é a segunda forma mais comum de câncer de pele. Sua incidência é variável nas diferentes partes do mundo, sendo maior na Austrália, com aproximadamente 432/100.000 casos por ano. A ocorrência desse carcinoma é duas vezes maior em homens do que em mulheres, e afeta, em geral, pessoas com mais de 50 anos. Em indivíduos de pele branca, manifesta-se com mais frequência na cabeça, no pescoço e no dorso das mãos, nos de pele negra, a frequência é semelhante, em áreas fotoexpostas ou não. A incidência de metástases é baixa quando o CEC origina-se em áreas de exposição solar crônica e é elevada quando se desenvolve a partir de processos cicatriciais e mucosas.

■ Fatores de risco

A exposição à radiação ultravioleta é o principal fator etiológico no desenvolvimento de CEC. Outros fatores predisponentes são radiação ionizante, cicatrizes, queimaduras, exposição crônica ao calor, imunossupressão prolongada, infecção pelo papilomavírus humano (HPV), infecção crônica (osteomielite), tabagismo e exposição a carcinógenos químicos ambientais e industriais, como arsênico e hidrocarbonetos.

■ Sinais e sintomas

O CEC pode afetar pele e mucosas. Em alguns casos, ele tem origem a partir de uma lesão denominada ceratose actínica, decorrente da exposição crônica à radiação ultravioleta. A ceratose actínica manifesta-se clinicamente como lesão eritematosa com superfície áspera, principalmente em regiões fotoexpostas. Ela é a lesão

cutânea pré-cancerosa mais comum. A primeira evidência clínica de CEC é a infiltração com posterior evolução para lesão nodular, vegetante, condilomatosa ou ulcerada (Figs. 13.14 e 13.15).

Doença de Bowen. Essa doença trata-se de uma lesão eritematodescamativa, com bordas definidas e crescimento centrífugo, principalmente em áreas fotoexpostas. Ela pode evoluir para a forma invasiva.

Eritroplasia de Queyrat. A eritroplasia de Queyrat constitui-se em uma lesão eritematosa aveludada, com pouca ou nenhuma infiltração, na glândula ou no prepúcio e, eventualmente, na mucosa genital feminina. Traumatismo frequente e infecções (HPV e herpes simples genital) são considerados fatores de risco. A transformação em carcinoma invasivo resulta em carcinoma espinocelular mais agressivo do que o originado pela doença de Bowen (Fig. 13.16).

Tumores bem diferenciados são em geral cobertos por crosta ceratósica que se desprende posteriormente, eviden-



FIGURA 13.14

Carcinoma espinocelular. Lesão infiltrada com crosta central.

Foto: Dra. Luna Azulay-Abulafia.



FIGURA 13.15

Carcinoma espinocelular. Lesão vegetante no primeiro dedo da mão esquerda.

Foto: Arquivo do Hospital Naval Marcílio Dias.



FIGURA 13.16

Eritroplasia de Queyrat. Lesão eritematosa com superfície finamente granulosa bem delimitada na glândula.
Foto: Dra. Luna Azulay-Abulafia.

ciando úlcera ou erosão de bordas induradas e superfície exsudativa com sangramento fácil (Fig. 13.17). O tumor cresce e gradualmente invade os tecidos adjacentes.

Nos lábios, o CEC pode manifestar-se como fissura, erosão, nódulo ou úlcera com dificuldade de cicatrização e sangramento recorrente (Fig. 13.18). Ele pode crescer de forma exofítica, tornando-se uma lesão elevada, ou endofítica, como ulceração destrutiva. Esse carcinoma ocorre mais frequentemente no lábio inferior e afeta mais homens do que mulheres (12:1). Tabagismo é fator predisponente significativo.

O carcinoma verrucoso é um tipo de CEC de baixa malignidade, no qual raramente há metástases. Ele apresenta crescimento lento, exofítico e verrucoso. Suas denominações estão de acordo com a localização:

Carcinoma *cuniculatum*. Localiza-se na região plantar. Inicialmente, apresenta-se com aspecto verrucoso e

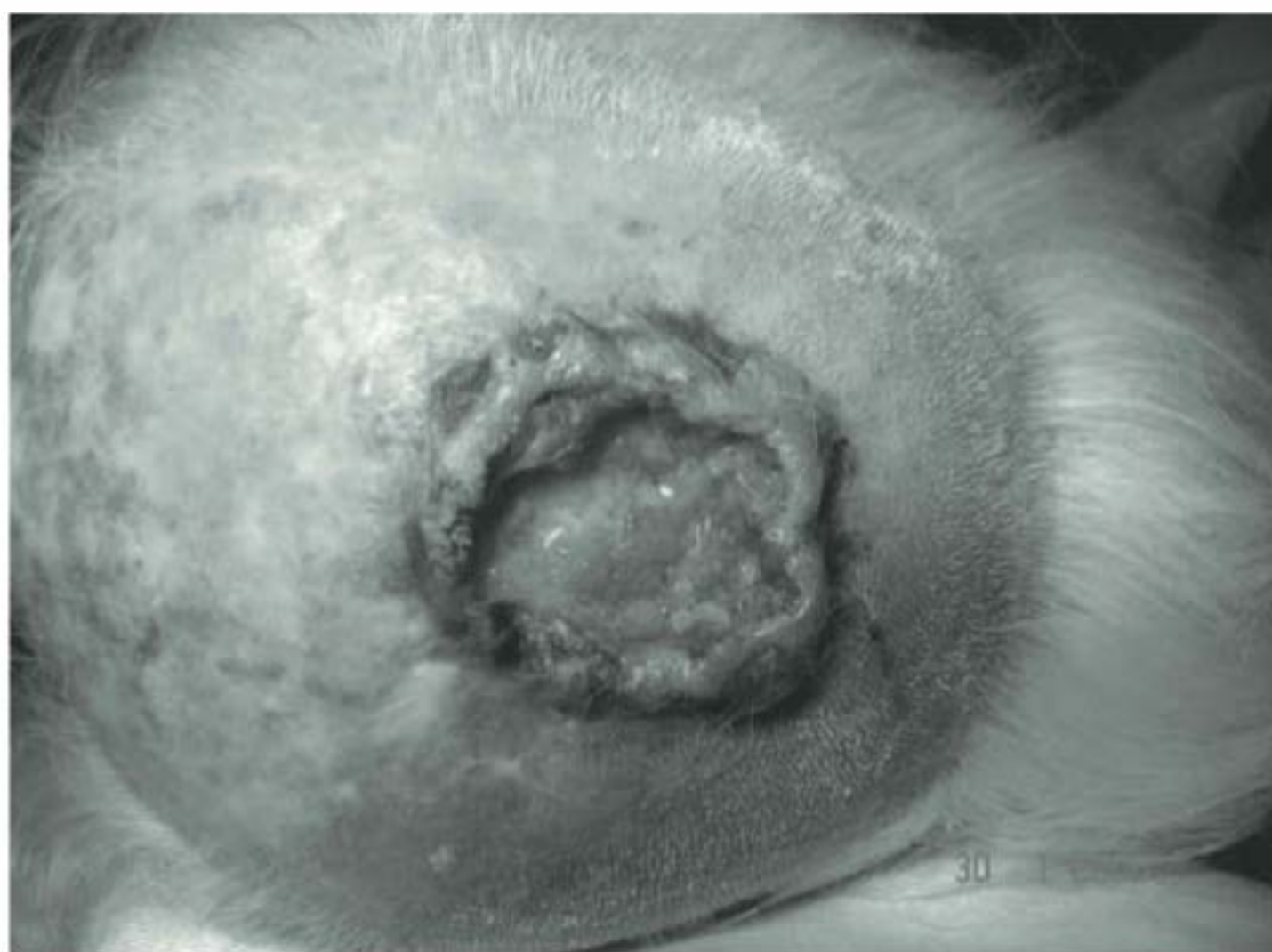


FIGURA 13.17

Carcinoma espinocelular no couro cabeludo.
Foto: Dr. Joaquim J. T. Mesquita Filho.

também pode haver fístulas de drenagem em sua superfície (Fig. 13.19).

Papilomatose oral florida. A papilomatose localiza-se na cavidade oral. Trata-se de uma lesão papilomatosa vegetante de crescimento lento que pode invadir o periósteo se não for tratada. Entre os carcinomas, ela corresponde a 5% de ocorrência.

Tumor de Buschke-Lowénstein. Esse tumor localiza-se na região genital. Ele afeta principalmente pênis de homens não circuncidados, mas também pode ocorrer na vagina, na cérvix e na região perianal (Fig. 13.20).

A evolução do CEC é mais rápida do que a do CBC. A incidência de metástases varia de 0,5 a 5,2% (especialmente para linfonodos regionais). A chance de haver



FIGURA 13.18

Carcinoma espinocelular no lábio inferior.



FIGURA 13.19

Carcinoma *cuniculatum*. Lesão verrucosa acometendo primeiro pododáctilo esquerdo.
Foto: Arquivo do Hospital Naval Marcílio Dias.



FIGURA 13.20

Carcinoma espinocelular verrucoso em região genital – Tumor de Buschke-Lowénstein.

Foto: Dr. Joaquim J. T. Mesquita Filho.

metástases é maior no CEC com origem em mucosas e em processos cicatriciais do que no CEC originado em áreas fotoexpostas.

Pacientes com CEC pequeno e não metastático apresentam excelente prognóstico se tratados adequadamente. História prévia de CEC aumenta o risco de desenvolver outros tumores malignos, como câncer de trato respiratório, cavidade oral, faringe, intestino delgado (em homens), linfoma não Hodgkin e leucemia.

■ Histopatologia

O CEC *in situ* caracteriza-se pela presença de células malignas em toda a espessura da epiderme, sem comprometimento da derme. O CEC passa a ser invasivo quando queratinócitos atípicos atingem a derme. Portanto, o tumor tem como característica a proliferação irregular de queratinócitos atípicos em direção à derme (Fig. 13.21). A massa tumoral é composta por queratinócitos com graus variados de atipia (células anaplásicas). As células atípicas apresentam variação de tamanho e forma, hiperplasia e hiperchromasia do núcleo, presença de pontes intercelulares, queratinização e mitoses atípicas. Em tumores bem diferenciados, há a formação de pérolas córneas (arranjo concêntrico de células em torno de queratina [Fig. 13.22]). Na forma mal diferenciada, não há pérolas córneas e predominam as atipias citológicas. As características histopatológicas associadas a pior prognóstico incluem profundidade tumoral, baixo grau de diferenciação e envolvimento perineural. Quanto mais diferenciado, menor a tendência à invasão e, consequentemente, melhor o prognóstico.

Carcinoma epidermoide. Nesse carcinoma, ocorre hiperparaceratose, papilomatose, agranulose, estrato de

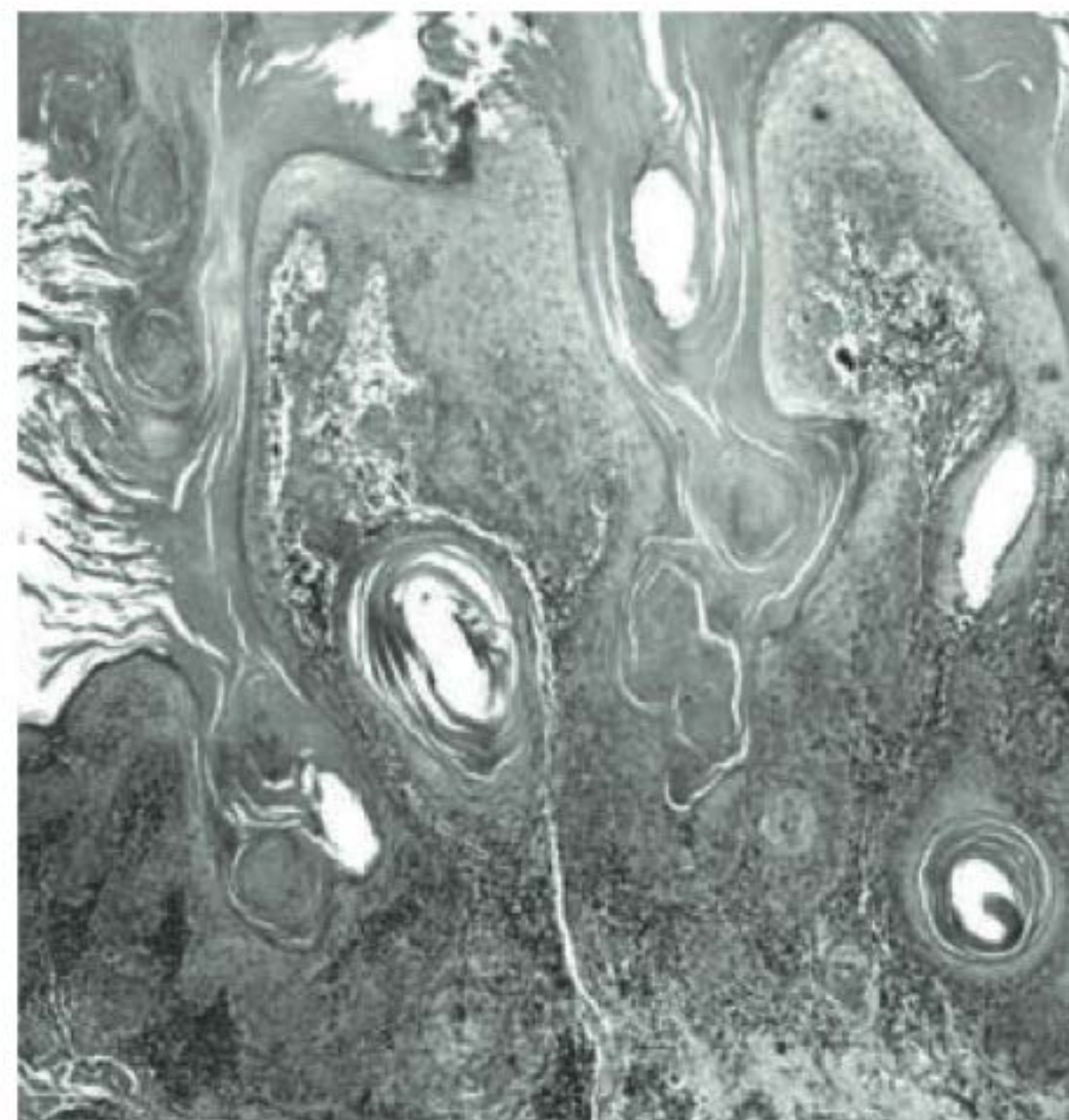


FIGURA 13.21

Proliferação irregular de queratinócitos atípicos em direção à derme (médio aumento).

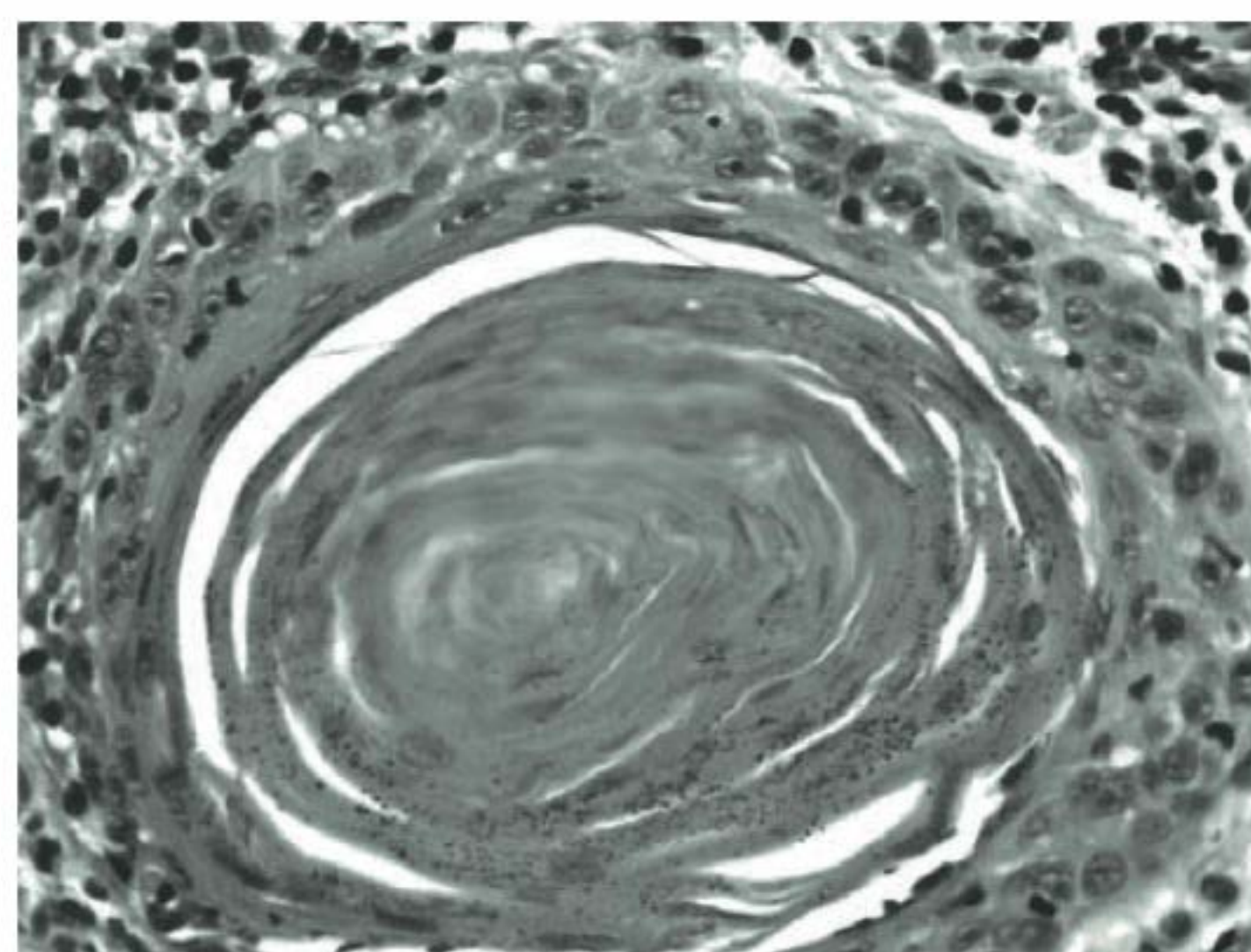


FIGURA 13.22

Formação de "pérola córnea". Ocorre em tumores bem diferenciados (maior aumento).

Malpighi irregularmente espessado e ocupado por queratinócitos atípicos, que entram na derme sob a forma de ilhotas. No maior aumento, representação de pérola córnea. Os núcleos de queratinócitos apresentam tamanho e forma variados, além de hiperchromasia e nucléolos evidentes. Eles circundam o material córneo.

■ Diagnóstico

Há suspeita desse tipo de carcinoma na presença de lesão ceratósica com crescimento progressivo. A confirmação do diagnóstico é feita por meio da histopatologia.

■ Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é a ocorrência de ceratoacantoma, que se manifesta clinicamente como lesão

nodular com tampão córneo central. O ceratoacantoma (Fig. 13.23 A e B) apresenta crescimento mais rápido do que o CEC e pode regredir espontaneamente. Outros diagnósticos diferenciais são as incidências de: ceratose actínica hipertrófica, carcinoma basocelular e melanoma amelanótico.

■ Tratamento

O objetivo do tratamento é a remoção completa do tumor. Para a escolha terapêutica, deve-se considerar a localização, o tamanho e o provável fator etiológico. O tratamento preferencial é a exérese cirúrgica com avaliação histopatológica das margens. Outras modalidades terapêuticas que podem ser empregadas são quimioterapia tópica (5-fluorouracil e imiquimod), eletrocauterização, cauterização química, crioterapia, cirurgia micrográfica de Mohs e radioterapia. Esvaziamento ganglionar é indicado quando há comprometimento de linfonodos e possibilidade de cura; caso contrário, está indicada radioterapia. Deve-se realizar o acompanhamento dos pacientes para avaliar novas neoplasias primárias e recidivas.

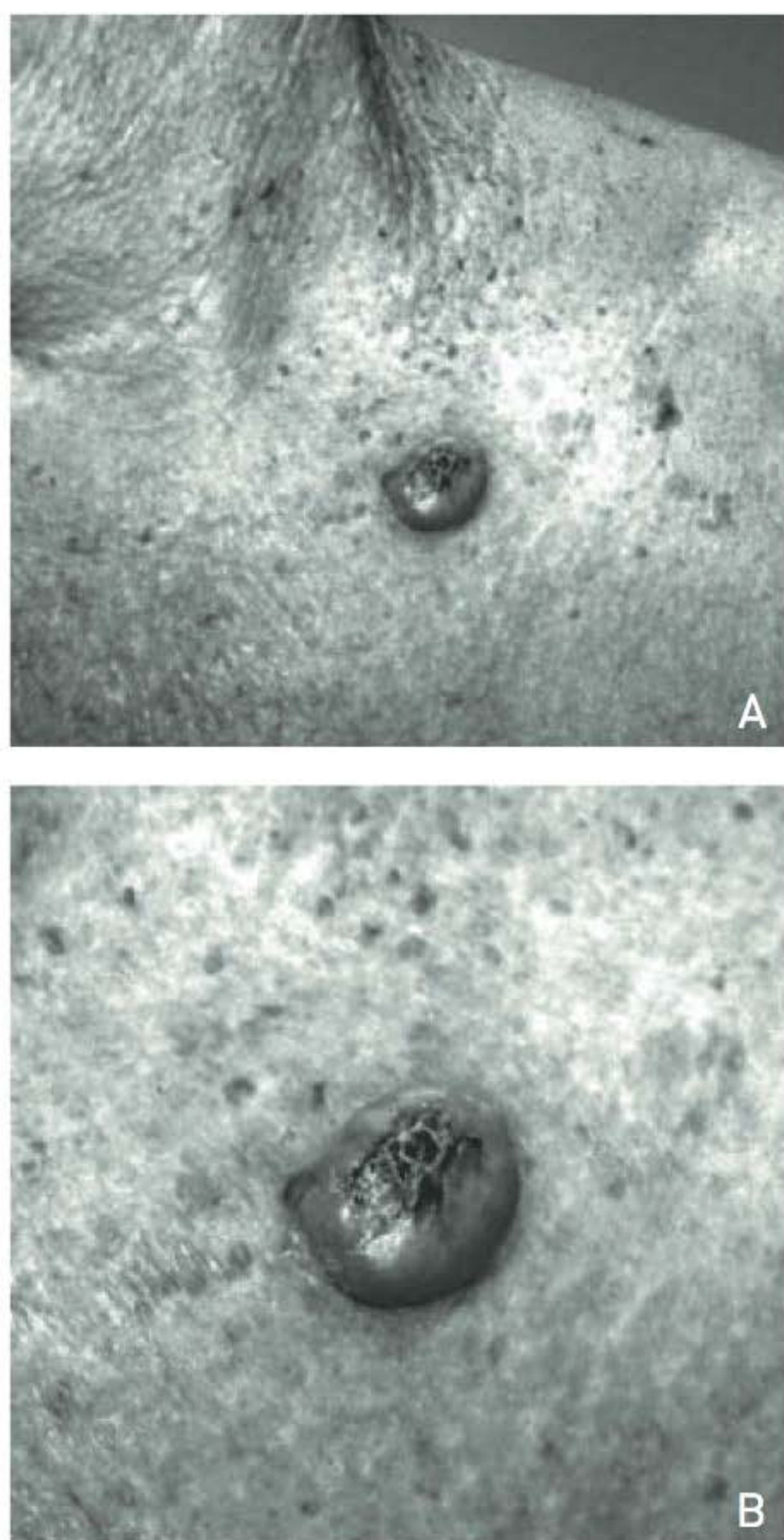


FIGURA 13.23

Ceratoacantoma. Lesão nodular com tampão córneo central.

■ Prevenção

É importante adotar medidas preventivas, como o uso de filtro solar e roupas protetoras, além de evitar exposição solar intensa.

MELANOMA

■ Epidemiologia

A incidência de melanoma tem aumentado nas últimas décadas. Ele afeta todas as raças, apresentando pico de incidência em pessoas na idade adulta. Em indivíduos de pele negra, a principal localização desse câncer é palmo-plantar. Acomete principalmente indivíduos de pele clara, olhos azuis, cabelos loiros ou ruivos, com facilidade de queimadura, quando expostos ao sol, e com dificuldade de se bronzear. A presença de grande número de nevos e nevos grandes ou atípicos aumenta o risco de melanoma. Aproximadamente 2% dos pacientes apresentam história familiar positiva para melanoma em um ou mais parentes de primeiro grau. Ele pode originar-se de nevo preexistente; no entanto, em 70% dos casos, não há lesão preexistente. O melanoma é a principal causa de morte na dermatologia.

■ Fatores de risco

O melanoma é uma neoplasia com origem em melanócitos da pele normal ou de nevos preexistentes. Ele é um exemplo de malignidade com influência significativa de fatores ambientais (ver Quadro 13.1).

■ Sinais e sintomas

O melanoma manifesta-se clinicamente com mácula, pápula ou nódulo. O **lentigo maligno** é considerado um melanoma *in situ*. Este apresenta um prognóstico melhor do que os dos outros subtipos. Manifesta-se clinicamente na forma de mácula acastanhada com pigmentação e bordas

QUADRO 13.1 Fatores de risco para melanoma

- Mutação no gene *CDKN2A* do cromossomo 9p21
- História familiar de nevo displásico ou melanoma
- Radiação ultravioleta
- Queimadura solar na infância
- Nevo melanocítico (mais de 50 e com mais de 5 mm)
- Nevo congênito
- Nevos atípicos (mais de 5)
- Síndrome do nevo displásico/atípico
- História pessoal de melanoma
- Alto nível socioeconômico
- Fototipos I e II
- Latitude equatorial
- Defeito no reparo do DNA (p. ex., xeroderma pigmentoso)
- Imunossupressão

irregulares em áreas fotoexpostas de indivíduos idosos. Inicialmente, há aumento da atividade dos melanócitos com posterior proliferação de melanócitos atípicos restritos à epiderme. Quando ocorre invasão da derme pelos melanócitos atípicos, a lesão passa a ser denominada lentigo maligno melanoma. O melanoma pode manifestar-se de diferentes formas de acordo com características clínicas, epidemiológicas e histológicas (Tab. 13.1).

O melanoma amelanótico corresponde a menos de 5% dos melanomas e apresenta pior prognóstico devido ao retardo na identificação e por ser geralmente nodular (Fig. 13.30 A e B).

O melanoma de mucosas pode ocorrer em mucosa oral, nasal, genital e perianal. Ele representa cerca de 5% dos casos de melanoma e é, em geral, diagnosticado tardiamente.

Os melanomas apresentam grande potencial de metastatização. As metástases ocorrem inicialmente por via linfática e depois por via hematogênica. Os principais locais de metástases são, em ordem de frequência, pele, linfonodos, pulmão, sistema nervoso central, fígado e ossos. A metástase é a principal causa de morte para o sistema nervoso central. As metástases à distância indicam uma sobrevida média de seis meses.

Histopatologia

O melanoma é uma proliferação neoplásica maligna de melanócitos. Durante o desenvolvimento da neoplasia,

pode haver crescimento tumoral radial e vertical. O crescimento radial indica a tendência de crescimento horizontal do melanoma na epiderme e na derme superficial. Nessa fase de crescimento, as células não apresentam capacidade de metastatização. Esse tipo de crescimento ocorre em melanoma dos tipos lentigo maligno, extensivo superficial e acral. O tipo nodular apresenta o pior prognóstico porque não apresenta essa fase de crescimento; sendo assim, em fases precoces, já há invasão dérmica. A divisão em tipos é definida com base nas características arquiteturais e citológicas de crescimento dentro da epiderme e também pelo comportamento biológico. Na fase de crescimento vertical, as células proliferam para o interior da derme e não apresentam capacidade de maturação celular. Esse evento é caracterizado clinicamente pelo desenvolvimento de nódulo e se correlaciona com o surgimento de células com potencial metastático. As células do melanoma são atípicas e maiores do que os melanócitos e células de nevos, com membrana nuclear irregular, cromatina hipercromática e nucléolos proeminentes que tendem a ser irregulares em forma, tamanho e número. As células tumorais na derme apresentam grande variação no tamanho e na forma. Os principais tipos celulares são fusiformes e epitelioides. Essas células crescem como ninhos malformados em todos os níveis da epiderme e na derme, como nódulos tipo balão em expansão. Frequentemente há infiltrado inflamatório linfocitário (Figs. 13.31, 13.32 e 13.33).

TABELA 13.1 Manifestações de melanoma de acordo com características clínicas, epidemiológicas e histológicas

Tipo	Lesão	Idade média	Localização principal	Frequência	Prognóstico
Lentigo maligno melanoma (Fig. 13.24)	Mácula com bordas irregulares. Diferentes tons. Crescimento radial prolongado	65 anos	Área fotoexposta (cabeça, pescoço, membros superiores)	4-15%	Bom
Melanoma extensivo superficial (Figs. 13.25 e 13.26)	Mácula ou maculopápula. Bordas irregulares. Vários tons (castanho, preto, cinza, vermelho)	40 a 50 anos	Tronco, em ambos os sexos, e membros inferiores, em mulheres	70%	Moderado
Melanoma nodular (Fig. 13.27)	Nódulo de cor negra. Raramente amelanótico (sem pigmentação). Possível ulceração. Crescimento vertical rápido	45 anos	Tronco, cabeça e pescoço	15-30%	Ruim
Melanoma acral (Figs. 13.28 e 13.29)	Mácula negra com possível evolução para nódulo ou ulceração	50 a 60 anos	Extremidades (palmoplantar, periungueal ou subungueal)	10% em brancos e 50% em negros	Ruim

Fonte: Modificada de Barcaui e colaboradores.¹



FIGURA 13.24

Lentigo maligno em couro cabeludo. Lesão assimétrica, com bordas irregulares, cores variadas e diâmetro maior do que 5 mm.

Foto: Dra. Luna Azulay-Abulafia.



FIGURA 13.27

Melanoma extensivo superficial com componente nodular.

Foto: Arquivo do Hospital Naval Marcílio Dias.



FIGURA 13.25

Melanoma extensivo superficial no dorso.

Foto: Dra. Ana Luiza Lyra.



FIGURA 13.28

Melanoma acral. Lesão assimétrica, com bordas irregulares, cores variadas e diâmetro maior do que 5 mm.

Foto: Dra. Luna Azulay-Abulafia.

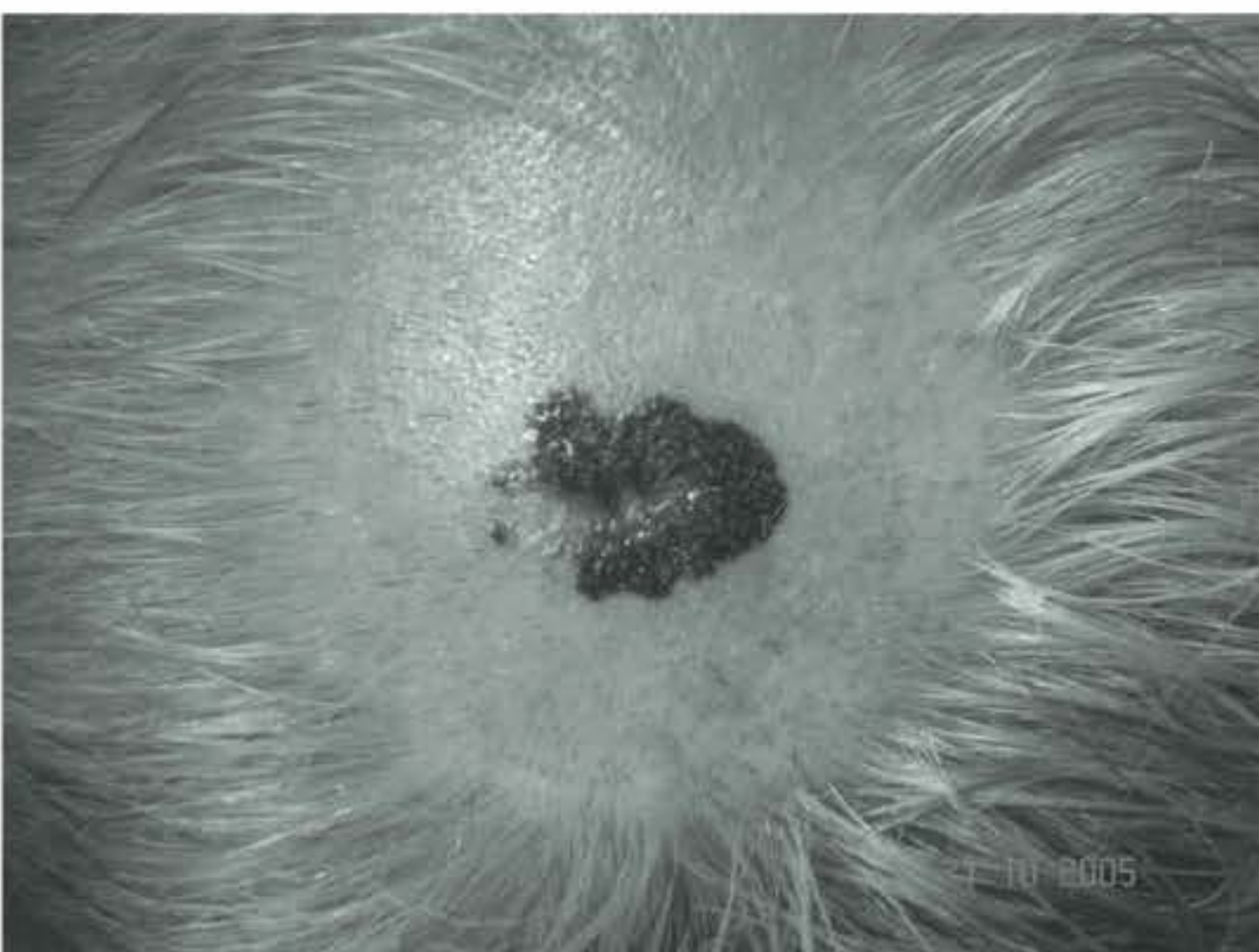


FIGURA 13.26

Melanoma extensivo superficial em couro cabeludo.

Foto: Dr. Joaquim J. T. Mesquita Filho.



FIGURA 13.29

Melanoma acral. Lesão pigmentada em região subungueal.

Foto: Dra. Luna Azulay-Abulafia.

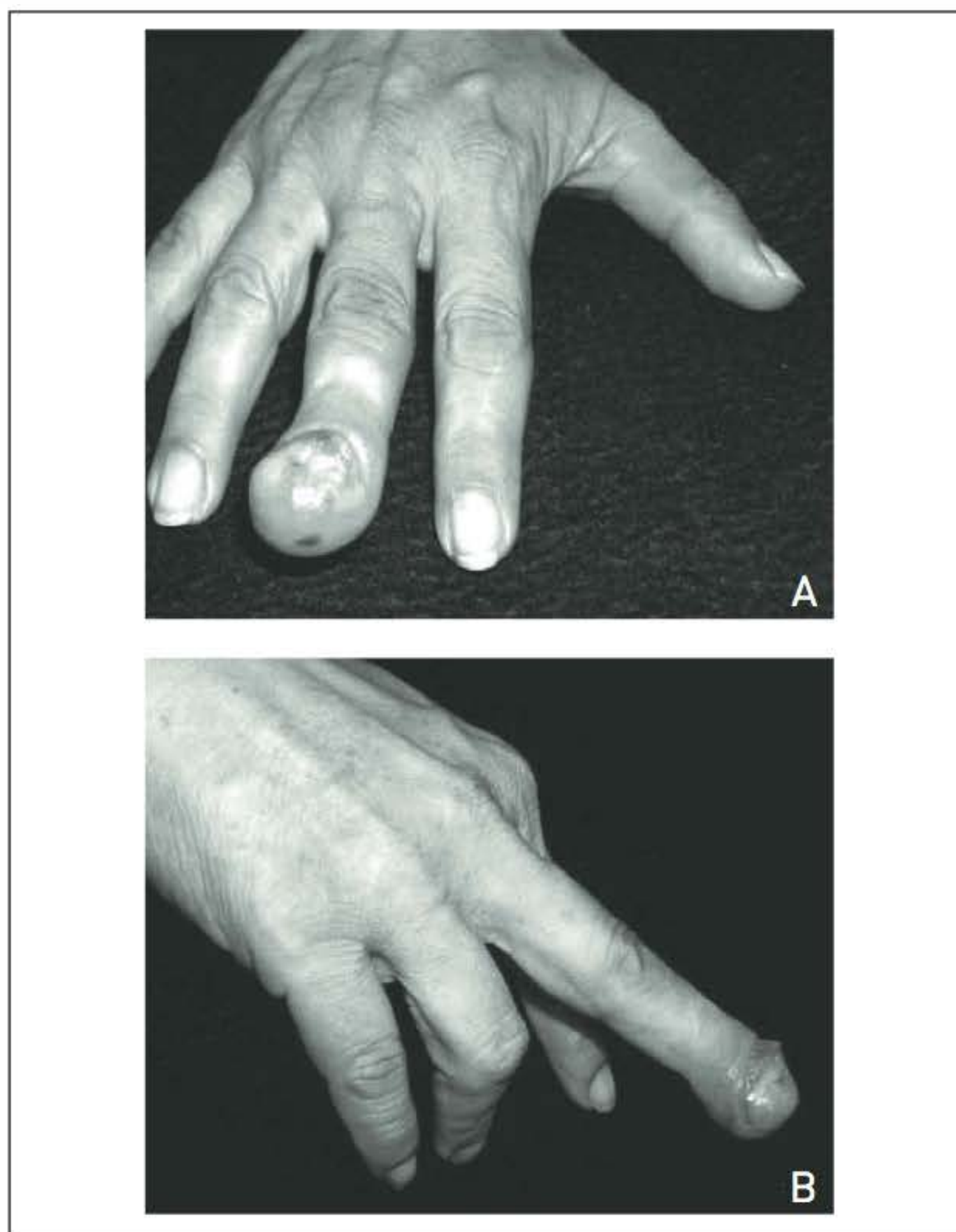


FIGURA 13.30

Melanoma amelanótico acometendo terceiro quirodáctilo da mão direita.

Foto: Dra. Luna Azulay-Abulafia.

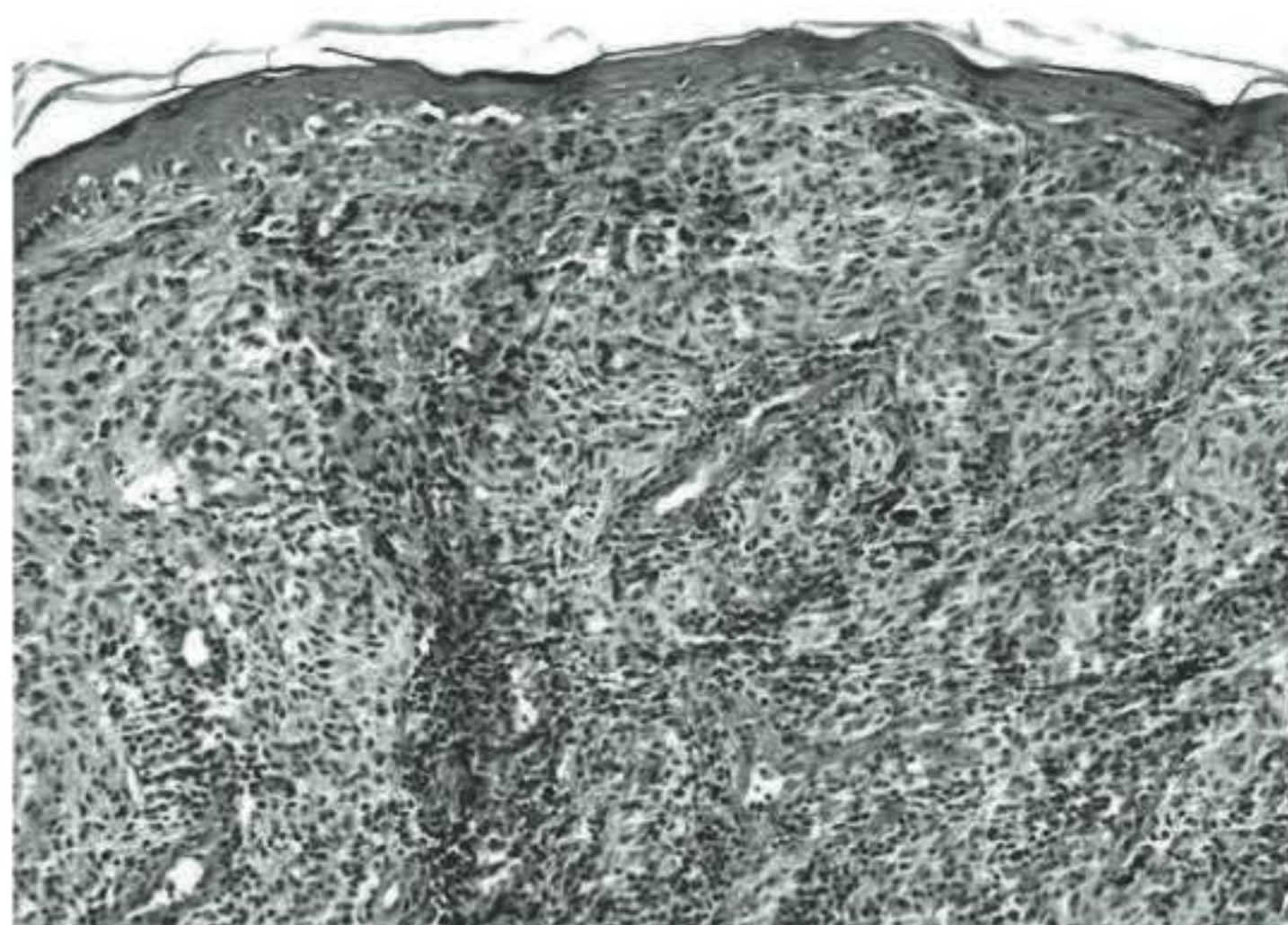


FIGURA 13.31

Melanoma extensivo superficial. Proliferação de células melanocíticas atípicas, sem coesão, ocupando derme papilar e reticular, com infiltrado inflamatório linfocitário de permeio.

■ Diagnóstico

As lesões pigmentadas com alteração de pigmentação e tamanho, prurido, inflamação, ulceração e sangramento são suspeitas de malignidade e devem ser avaliadas. A regra do ABCDE pode auxiliar no diagnóstico clínico (Quadro 13.2).

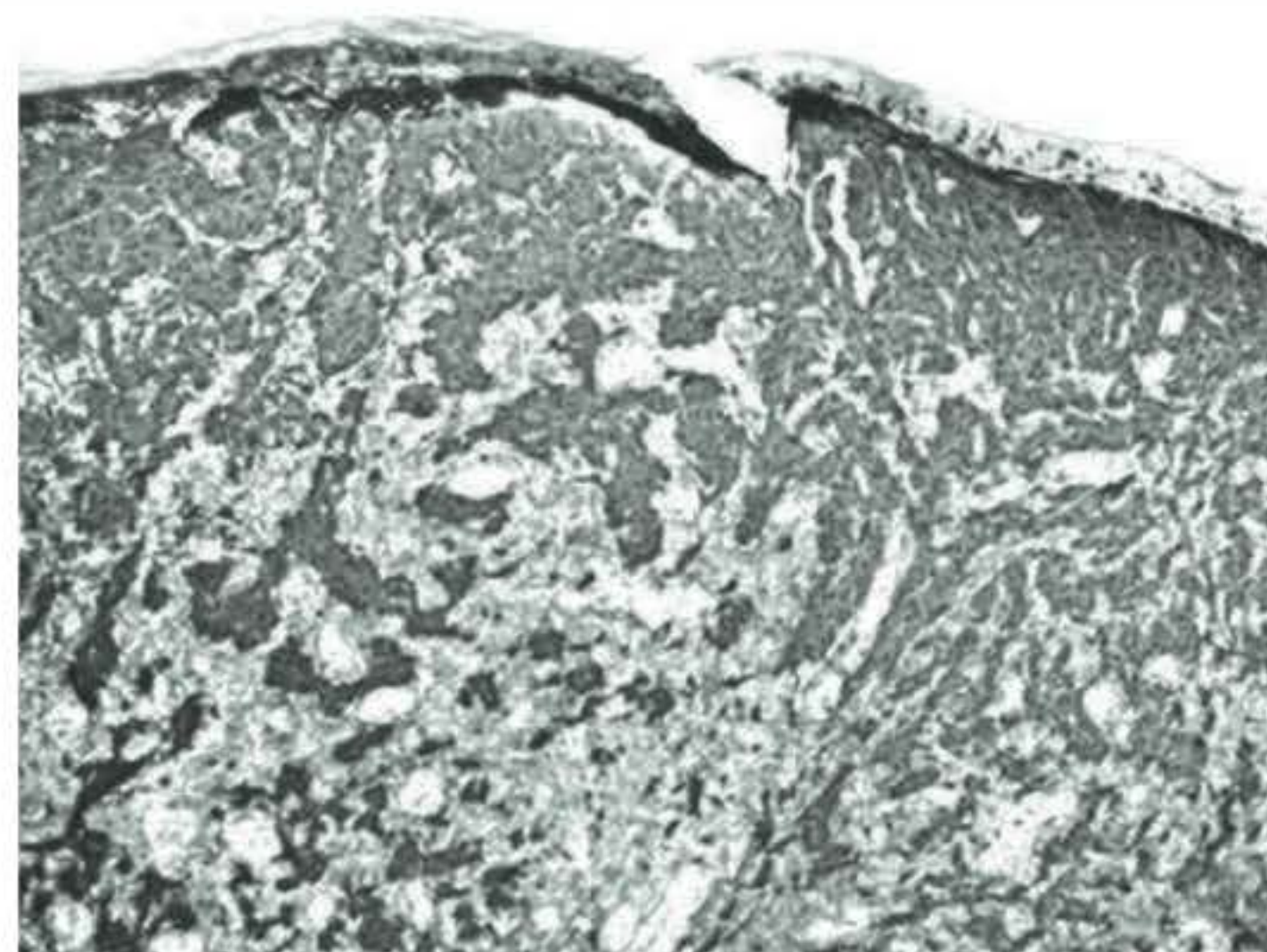


FIGURA 13.32

Reação imuno-histoquímica para proteína S-100 evidencia grupamentos celulares que preenchem a derme papilar e adentram a derme reticular.

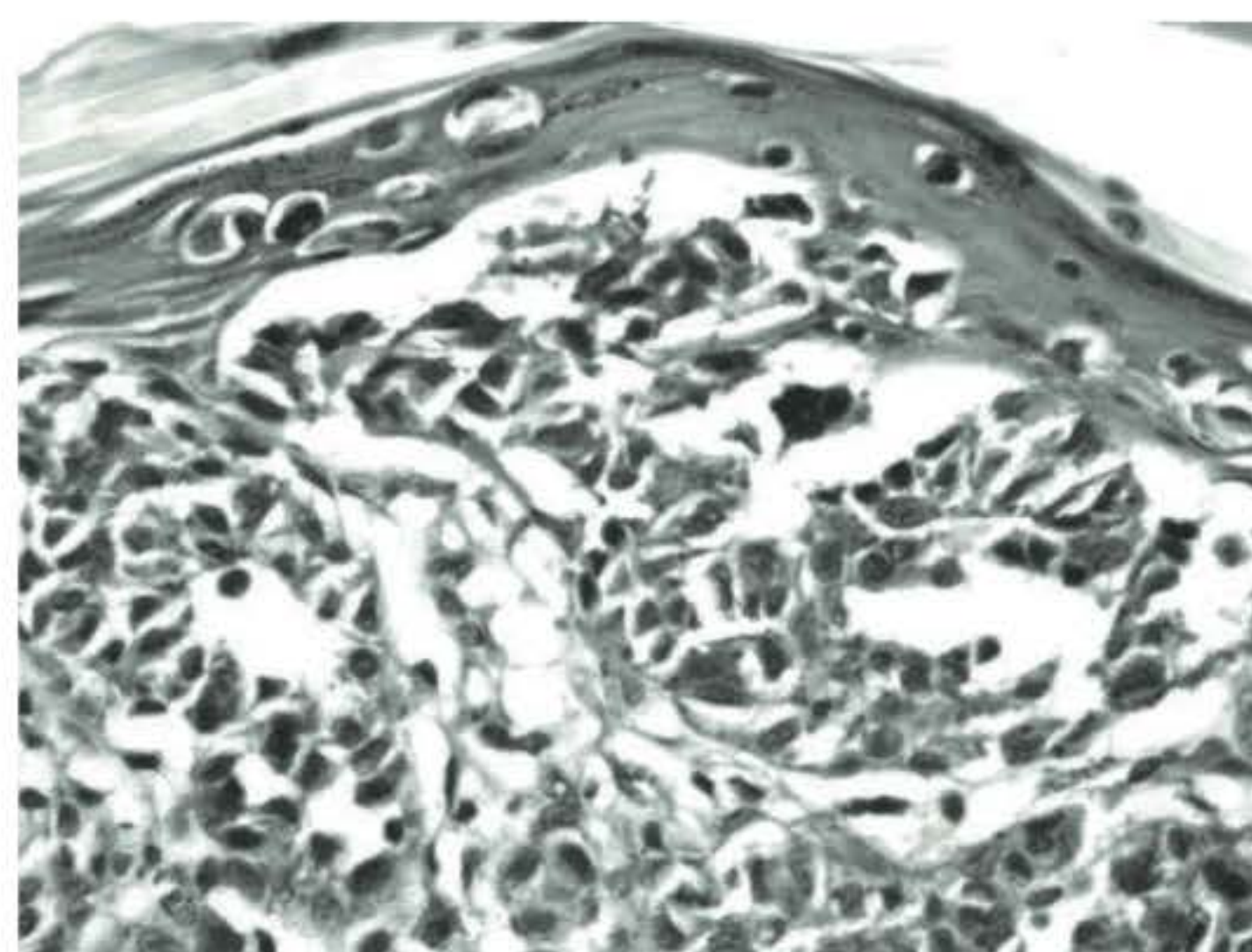


FIGURA 13.33

Maior aumento. A epiderme apresenta-se adelgada e retificada, com destruição da camada de células basais e permeação do estrato de Malpighi por células melanocíticas atípicas isoladas.

A dermatoscopia aumenta a acurácia diagnóstica de forma significativa, sendo de extremo valor na avaliação das lesões pigmentadas. Ela permite uma abordagem racional, evitando biópsias desnecessárias e aumentando o número de casos de diagnóstico de melanoma ainda em fases iniciais (Fig. 13.34).

A confirmação do diagnóstico de melanoma é feita pela histopatologia, que permite o estadiamento por meio dos parâmetros de invasão (**níveis de invasão de Clark**) (Tab. 13.2) e de espessura tumoral (**índice de Breslow**). Raramente, é necessária a realização de estudo imuno-histoquímico.

O índice de Breslow considera a espessura tumoral, sendo medida a partir da camada granulosa até o ponto inferior da penetração do tumor. Esse índice é o fator mais importante para definição terapêutica, avaliação do risco de recidiva e prognóstico. Ele é usado somente para

tumores invasivos, não sendo aplicado para lesões *in situ* (Tabs. 13.3, 13.4 e 13.5).

Imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica é uma técnica que permite a identificação de antígenos em células e tecidos por meio da reação antígeno e anticorpo. A reação é visualizada por meio do uso de substâncias reveladoras adicionadas aos anticorpos. Essa técnica permite a determinação do índice de proliferação celular, bem como a identificação do tipo celular que compõe a lesão. Existe uma variedade de anticorpos que reagem com antígenos presentes em melanócitos e melanomas. A técnica de imuno-histoquímica não é utilizada rotineiramente no diagnóstico de melanoma, mas pode ser empregada para confirmar a origem melanocítica de um tumor quando há dúvidas quanto à linhagem da neoplasia.

A **proteína S-100** (Ptn S-100) é um sensível marcador de melanócitos. Porém, os anticorpos também reagem com células de Schwann, células de Langerhans e células das glândulas écrinas, além de tumores e hamartomas derivados dessas células. Ptn S-100 é particularmente importante no estudo de lesões suspeitas de melanoma, uma vez que a maioria dos melanomas é positivo. Também é importante na diferenciação de melanomas e outras neoplasias de células fusiformes, assim como na identificação de pequenos agrupamentos de células de melanoma presentes em tecido dérmico profundo ou distantes da lesão tumoral primária.

HMB-45 é uma glicoproteína de pré-melanossoma existente em melanócitos proliferantes. Esse anticorpo é altamente seletivo para lesões melanocíticas. Seu uso é limitado em melanoma amelanótico, desmoplásico e neurotrópico, uma vez que, nesses casos, é frequentemente negativo. Ele apresenta reação cruzada com tecido mamário e pode ser positivo em tumor de glândulas sudoríparas. O HMB-45 reage também com células névicas juncionais.

O **anticorpo anti-Melan-A** auxilia na identificação imuno-histoquímica de células melanocíticas no melanoma. Esses anticorpos reconhecem proteína específica de diferenciação melanocítica, expressa nas células melanocíticas benignas e malignas, sendo mais sensíveis e específicos do que HMB-45 e S-100.

QUADRO 13.2 Regra do ABCDE

- A: assimetria
- B: bordas irregulares
- C: cores variadas
- D: diâmetro maior do que 6 mm
- E: elevação

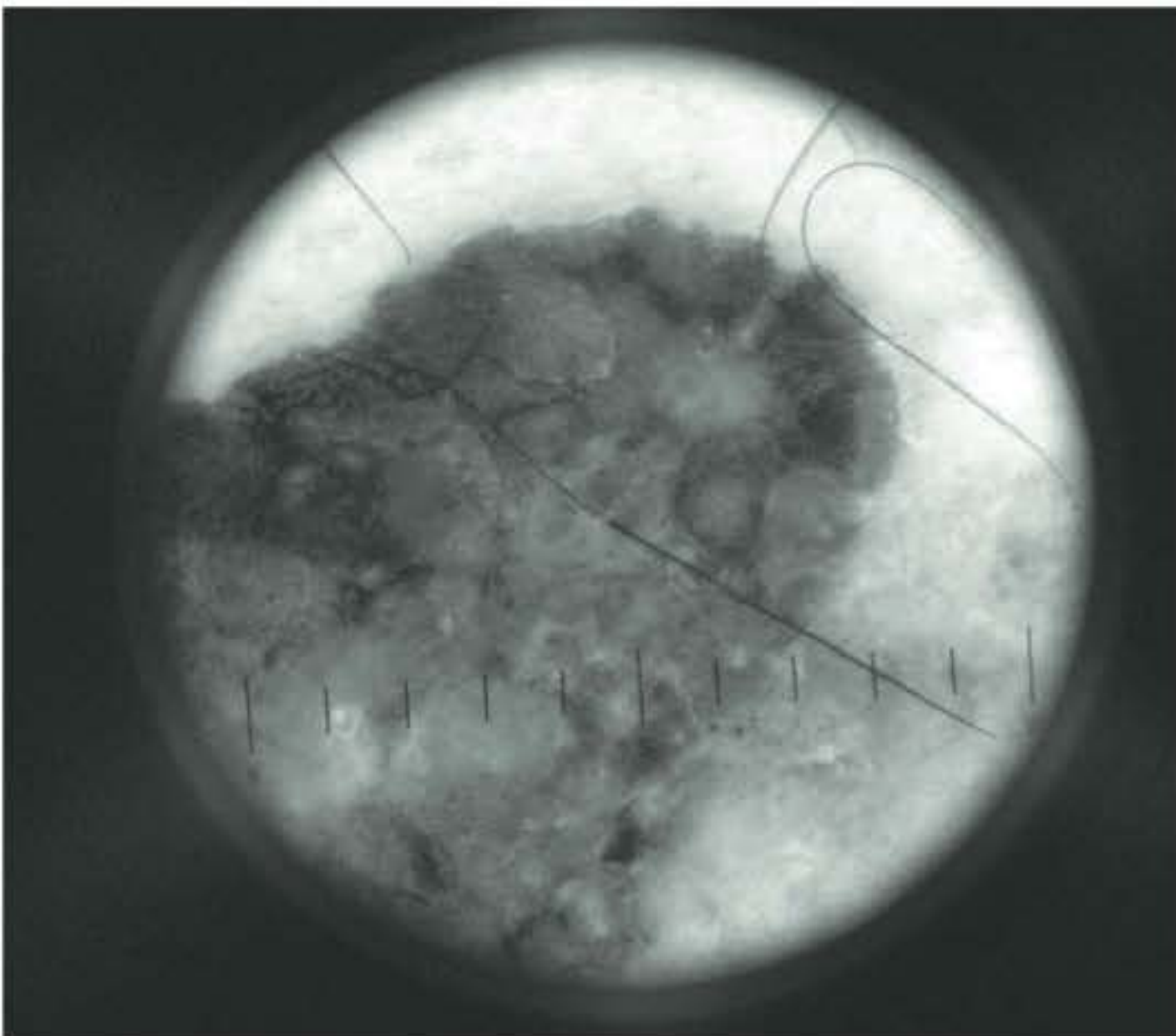


FIGURA 13.34
Dermatoscopia. Lesão melanocítica assimétrica, com múltiplas cores, apresentando padrão de multicomponentes com rede atípica, glóbulos irregulares, estrias radiadas e véu cinza-azulado.

TABELA 13.2 Níveis de invasão de Clark

Nível	Localização
Nível I	<i>In situ</i> (intraepidérmico)
Nível II	Células na derme papilar
Nível III	Células que preenchem a derme papilar
Nível IV	Derme reticular
Nível V	Hipoderme

TABELA 13.3 Índice de Breslow

Índice	Espessura tumoral
T1	≤ 1 mm
T2	1,01 a 2,0 mm
T3	2,01 a 4,0 mm
T4	> 4 mm

TABELA 13.4 Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos para pacientes com melanoma

Índice de Breslow	Taxa de sobrevida em 5 anos	Taxa de sobrevida em 10 anos
T1	95%	91%
T2	84%	74%
T3	68%	57%
T4	56%	44%

TABELA 13.5 Taxa de sobrevida em 5 anos para pacientes com melanoma metastático

Tipo de metástase	Taxa de sobrevida
Metástases em linfonodos	36%
Metástases disseminadas	5%

■ Diagnóstico diferencial

Clinicamente, o melanoma pode assemelhar-se a carcinoma basocelular pigmentado, ceratose seborreica, granuloma piogênico, sarcoma de Kaposi, hematoma subungueal, doença de Bowen pigmentada e doença de Paget pigmentada.

■ Tratamento

É importante considerar que o melanoma é uma neoplasia potencialmente curável desde que diagnóstico e tratamento sejam instituídos precocemente. A exérese da lesão com ampliação de margem conforme o nível de invasão tumoral é o tratamento que deve ser escolhido. Terapias adjuvantes, como linfadenectomia, quimioterapia, radioterapia ou imunoterapia, podem ser instituídas de acordo com o estadiamento. O linfonodo sentinela é indicado para avaliar possíveis metástases em linfonodos regionais, bem como para o estadiamento do paciente. Os pacientes devem ser examinados periodicamente com o objetivo de detectar recorrências ou desenvolvimento de novo melanoma primário. A avaliação deve incluir exame da pele, pesquisa de linfonodos e palpação abdominal. Os exames solicitados no acompanhamento são raio X de tórax, ultrassonografia abdominal, função hepática e dosagem de desidrogenase láctica (LDH).

■ Prevenção

Os pacientes devem ser orientados quanto à importância da proteção solar desde a infância. A exposição solar deve ser restringida, e o uso de protetor solar e roupas com proteção deve ser preconizado.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) O caso clínico em questão evidencia uma paciente com múltiplos fatores de risco para câncer de pele. Entre eles, estão o trabalho como agricultora com exposição solar contínua, a história de eventuais queimaduras de pele, os olhos azuis e a pele branca. A lesão da paciente é compatível com o diagnóstico de CBC nodular. Foi indicada exérese cirúrgica com margem de 5 mm. No exame histopatológico, constatou-se proliferação celular basaloide para o interior da derme, com presença de células dispostas em paliçada na periferia do tumor, e fenda justatumoral (Fig. 13.13). O diagnóstico de CBC nodular foi confirmado pelo exame histopatológico.

B) Esse caso clínico retrata um paciente com fatores de risco para câncer de pele, tais como exposição solar contínua relacionada à função profissional desempenhada

e à cor branca. A lesão desse paciente é compatível com o diagnóstico de CEC. Ao realizar exérese cirúrgica e exame histopatológico, foi possível constatar proliferação de queratinócitos atípicos, ocupando a epiderme e invadindo a derme sob forma de ilhotas, em meio a denso infiltrado inflamatório mononuclear (Figs. 13.21 e 13.22).

C) Esse caso clínico evidencia um paciente jovem, com múltiplos fatores de risco para melanoma, como história de exposição solar intermitente com relato de eventuais queimaduras de pele, fototipo baixo, portador de grande quantidade de nevos, pele branca, olhos azuis, história familiar positiva para melanoma. De acordo com o ABCDE clínico, a lesão é compatível com melanoma. Foi indicada exérese cirúrgica com margem exígua para confirmação histopatológica do diagnóstico. O exame histopatológico foi compatível com melanoma extensivo superficial.

REFERÊNCIA

1. Barcaui CB, Pereira FBC, Ave MN. Melanoma. In: Azulay L, Bonalumi A, Leal F. Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 470-6.

LEITURAS RECOMENDADAS

Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer part II: review and update on epidemiologic correlations. *Skinmed*. 2004;3(3):132-9.

Australian Institute of Health and Welfare. Authoritative information and statistics to promote better health and wellbeing [Internet]. Canberra: AIHW; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.aihw.gov.au/>.

Carutti JA, Leffell DJ. Basal cell carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest, Paller AM, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1036-42.

Chen J, Ruczinski I, Jorgensen T, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(17):1215-22.

Cuzzi-Maya T, Piñeiro-Maceira J. *Dermatopatologia: bases para o diagnóstico morfológico*. São Paulo: Roca; 2001.

Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy G, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 715-803.

Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, et al. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1013-20.

Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest, Paller AM, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's*

dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1028-36.

James WD, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 694-9.

Jerant A, Johnson J, Sheridan C, Caffrey T. Early detection and treatment of skin cancer. *Am Fam Physician*. 2000;62(2):357-68, 375-6, 381-2.

Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy G, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 805-66.

Mackie RM. Disorders of the cutaneous melanocytes. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 4th ed. Malden: Blackwell; 2004. v. 1, chapter 38.

Mackie RM, Quinn AG. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumors. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 4th ed. Malden: Blackwell; 2004. v.1, chapter 36.

Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2000;82(3):364-80.

Mesquita Filho JJT, Leal FRPC. Carcinoma espinocelular. In: Azulay L, Bonalumi A, Leal F. *Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 216-8.

Mesquita Filho JJT, Sousa MAJ. Carcinoma basocelular. In: Azulay L, Bonalumi A, Leal F. *Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 211-4.

Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5 Pt 1):774-8.

Nestle FO, Halpern AC. Melanoma. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2008. p. 1745-69.

Paeke SC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MCJ, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest, Paller AM, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1134-57.

Perrinaud A. Epidermoid (or squamous cell) carcinoma. *Presse Med*. 2008;37(10):1485-9.

Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2006-11.

Rigel DS, Cockerell CJ, Carucci J, Wharton J. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2008. p. 1641-59.

Roberts AA, Cochran AJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients: current and future trends. *J Surg Oncol*. 2004;85(3):152-61.

Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG; Pathology Committee of the European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC) Melanoma Group. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol*. 2002;29(4):370-81.

Spates ST, Mellette JR, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2003;29(6):650-2.

Vlajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF, Bogavac AN, Bjekić MD, Marinković JM, et al. Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2000;39(5):611-6.

Wennberg AM. Basal cell carcinoma: new aspects of diagnosis and treatment. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 2000;209:5-25.

Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996;73(11):1440-6.

Manifestações cutâneas de doenças renais

Daniel Fernandes Melo

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 55 anos, branca, hipertensa, diabética e portadora de insuficiência renal crônica em tratamento com hemodiálise há 10 anos, chega ao ambulatório de dermatologia queixando-se de coceira no corpo, descamação nas pernas, queda de cabelo, boca seca e caroços duros no corpo. Ela relata já ter sido internada por trombose venosa associada à descompensação do quadro clínico. Ao realizar exame, verificou-se que a paciente apresenta xerodermia difusa predominante nos membros superiores e inferiores, bem como sinais evidentes de escoriações, causadas devido a trauma por pruridermia, poupando somente as áreas não alcançadas pelas mãos. Palidez cutaneomucosa foi constatada à análise das conjuntivas, palmas e plantas a despeito de uma hiperpigmentação amarelada tegumentar generalizada. O couro cabeludo apresenta áreas de alopecia com rarefação difusa com pelos finos, secos e quebradiços, e a cavidade oral tem dentes em mau estado de conservação, xerostomia e macroglossia discreta com sinais de indentação nas faces laterais da língua. As unhas, de modo curioso e característico, apresentam duas colorações bem demarcadas, representando uma condição conhecida como unha meio a meio. Também há, nos membros superiores, nódulos endurecidos de coloração brancacenta com diversos tamanhos e profundidades, compatíveis com calcinose cutânea, além de uma fina descamação esbranquiçada na glabella, sugerindo fase inicial de neve urêmica.

INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos de importância vital ao funcionamento do organismo humano. Eles são responsáveis pela excreção de subprodutos metabólicos, pela regulação do volume e composição do líquido extracelular, pela manutenção do equilíbrio acidobásico e da pressão sanguínea e pelo estímulo para a produção de hemácias pela medula óssea. Um dano parcial ou total à estrutura e/ou à função dos rins gera alterações em diversos tecidos e sistemas. A pele, nesse contexto, pode fornecer ao clínico sinais valiosos para o diagnóstico de insuficiência renal ou dados que permitam prever melhora ou piora de um sintoma preexistente.

A seguir, estão relacionadas as características, prevalências e mecanismos fisiopatológicos das principais alterações cutâneas que se apresentam em pacientes com insuficiência renal, brevemente ilustradas por meio do relato clínico inicial deste capítulo. Ressalta-se que as alterações cutâneas são observadas com mais frequência na doença renal crônica, sendo extremamente raras na insuficiência renal aguda.

XEROSE CUTÂNEA

Também conhecida como ressecamento da pele, a xerose cutânea, ou xerodermia, é a manifestação dermatológica de mais ocorrência em paciente com algum grau de dis-

função renal, acometendo quase 80% dos casos. Embora, cientificamente, não tenha sido evidenciada diferença na hidratação da camada córnea ou aumento de perda hídrica transepidermica em pacientes nefropatas, em relação aos sem doença renal, vários estudos relacionam direta e proporcionalmente a atrofia das glândulas sebáceas e écrinas e a intensidade do ressecamento e do prurido nesse grupo de pacientes. Esse processo explica, pelo menos em parte, os altos índices de xerodermia e o grau variado de prurido apresentado nos pacientes com doença renal crônica. O diabetes melito – importante causa de insuficiência e falência renal, também responsável, a longo prazo, pela atrofia das glândulas produtoras de sebo e suor –, e o uso de diurético – comum nos pacientes em tratamento conservador para nefropatias e na hipertensão arterial –, podem, de modo ainda incerto, contribuir para um aumento da xerodermia nesses pacientes.

PALIDEZ

A anemia é comum em pacientes com doenças renais. Os rins saudáveis produzem um hormônio chamado eritropoetina, que estimula a medula a produzir o número apropriado de glóbulos vermelhos necessários para distribuir o oxigênio aos órgãos vitais. Os rins doentes, entretanto, frequentemente não produzem eritropoetina suficiente. Consequentemente, a medula fabrica poucos glóbulos vermelhos, gerando, na cutis, uma tonalidade pálida, que pode ser observada durante o exame atento da mucosa conjuntival e das regiões palmoplantares do indivíduo. Outras causas comuns de anemia incluem a perda de sangue no circuito da hemodiálise e os baixos níveis de ferro e de ácido fólico, dois nutrientes dos glóbulos vermelhos que participam da formação da hemoglobina e da estrutura da hemácia respectivamente.

A palidez é uma manifestação comum, ocorrendo em torno de 60% dos pacientes, e tem muita importância no diagnóstico, pois, apesar de ser um sinal precoce, contribui consideravelmente com a morbidade e mortalidade do indivíduo.

PRURIDO

Pacientes com insuficiência renal crônica podem queixar-se de um prurido intenso nos estágios mais avançados da doença. O prurido indica presença de doença sistêmica subjacente em 50% dos casos e, portanto, não deve ser negligenciado. Esse sintoma merece uma minuciosa investigação tegumentar em busca de sinais morfotopográficos que revelem as principais áreas acometidas, a frequência do evento e a gravidade da limitação das atividades cotidianas do paciente. Por ser

uma reclamação bastante subjetiva, sua prevalência nos estudos varia consideravelmente de um desconforto leve a um incômodo incapacitante.

O dorso é a área de ocorrência mais comum do prurido renal, e sua patogênese é multifatorial, estando relacionada intimamente à xerose e ao comprometimento da sudorese, ao hiperparatireoidismo secundário, à proliferação cutânea de mastócitos, à disfunção ou à proliferação de inervação cutânea anormal – brotamento de filetes nervosos visualizados por meio de imuno-histoquímica em pacientes em hemodiálise –, à elevação das citocinas mediadoras do prurido ou a outros metabolitos tóxicos, à elevação dos níveis de vitamina A e ao aumento dos níveis de opioides endógenos.

Tratamentos com hidratantes, emolientes, como a ureia, o lactato de amônio e os óleos, bem como com antipruriginosos tópicos, como a ducilamina e a capsaicina, têm efeito paliativo no quadro. A radiação ultravioleta parece ser boa opção terapêutica por ter efeito sistêmico mais duradouro e com menor risco se comparada aos tratamentos convencionais.

HIPERPIGMENTAÇÃO

A hiperpigmentação difusa ocorre nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), sobretudo após exposição solar. A retenção de urocromos, metabólitos proteicos da degradação da heme, ocasionam o acúmulo de uroporfirinas altamente carboxiladas no plasma e na pele. Como as porfirinas são normalmente excretadas pelos rins, níveis elevados dessas moléculas são esperados na IRC. Essas proteínas absorvem a luz solar com subsequente ativação e excitação de melanócitos com liberação de espécies oxigenadas reativas. Esses processos acarretam o surgimento da pigmentação castanho-amarelada na pele. Aventa-se também a possibilidade de haver acúmulo de carotenoides na pele em função da excreção renal diminuída, o que contribui com sua tonalidade amarelada.

ALOPECIA

Os cabelos dos pacientes com insuficiência renal são, em geral, secos, quebradiços e predispostos à queda. Isso ocorre em função da atrofia das glândulas sebáceas típica da enfermidade e do acúmulo potencialmente tóxico de metabólitos nas células da raiz dos cabelos.

ALTERAÇÕES DA MUCOSA ORAL

Xerostomia, ou ressecamento da mucosa oral, é um sintoma observado em 30% dos pacientes e é atribuído

à respiração bucal e à desidratação. Queilite angular e ulcerações orais também são descritas, mas nenhuma dessas alterações é exclusiva da insuficiência renal, sendo possível a ocorrência de todas em situações de imunossupressão ou outras enfermidades sistêmicas crônicas.

O hálito urêmico ocorre quando a ureia, em altas concentrações séricas e consequentemente na saliva, é quebrada em amônia e volatilizada por meio da cavidade oral com odor *sui generis* de urina.

UNHAS

A ocorrência das unhas meio a meio – *half and half nail* – é um sintoma típico da IRC. Caracterizam-se por uma metade distal rósea, vermelha ou acastanhada, que não perde sua cor após digitopressão, e uma metade proximal branca, associada à anemia crônica, que ocorre por alteração no leito.

Esse dado semiológico é mais frequente em pacientes com IRC associada ao diabetes melito.

CALCINOSE CUTÂNEA

Alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo, que acontecem frequentemente em pacientes nefropatas devido à hiperparatireoidismo secundário e terciário, são as causas de depósitos de sais de fosfato de cálcio na derme e no tecido celular subcutâneo, configurando o quadro de calcinose cutânea. Quando esses sais obliteram a luz de vasos sanguíneos, observa-se eventos isquêmicos trombóticos que apresentam repercussões clínicas variadas conforme o calibre e a área de nutrição dos vasos ocluídos.

NEVE URÊMICA

Trata-se de uma rara manifestação cutânea observada em pacientes com níveis séricos de ureia superiores a 200 mg/dL. A neve ou geada urêmica consiste em cristalização da ureia, após sua excreção pelo suor e evaporação do seu conteúdo líquido. As áreas de mais ocorrência são a face, o pescoço e o tronco. Hoje em dia, em função dos avanços da hemodiálise, esse evento tem sido cada vez menos observado.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Nos exames laboratoriais verificou-se ureia sérica de 230 mg/dL, creatinina sérica de 2,5 mg/dL e anemia

normocítica e normocrômica compatível com doença renal crônica.

Para pruridermia xerótica, recomendamos hidratantes livres de ureia para evitar a irritação habitual com o uso desse ativo. A pigmentação amarelada, as alterações ungueais e a macroglossia, embora com importância semiológica e diagnóstica, não possuem tratamento específico eficaz.

A correção das escórias renais soluciona a neve urêmica. No entanto, para calcinose cutânea, o mais indicado é a remoção cirúrgica dos nódulos.

Os demais achados merecem atenção direcionada de um médico nefrologista.

REFERÊNCIAS

P Udayakumar, S Balasubramanian, KS Ramalingam, Chembolli Lakshmi, CR Srinivas, Anil C Mathew. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006;72:119-25

Pico MR, Lugo-Somolinos A. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. Int J Dermatol 2005;31:860-3.

Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. Nephron 2005;40:316-21.

Ponticelli C, Bencini PL. The skin in uremia. In: Massry SG, Glasscock RJ, editors. Massry's and Glasscock's Textbook of Nephrology. 2nd ed. Williams and Wilkins: Baltimore; 1999. p. 1422-6.

Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. Nephron Dial Transplant 1996;11:2031-6.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. Nephron. 1985;40(3):316-21.

Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. Nephrol Dial Transplant. 1996;11(10):2031-6.

Picó MR, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL, Burgos-Calderón R. Cutaneous alterations in patients with chronic renal failure. Int J Dermatol. 1992;31(12):860-3.

Ponticelli C, Bencini PL. The skin in uremia. In: Massry SG, Glasscock RJ, editors. Massry's and Glasscock's textbook of nephrology. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1422-6.

Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(2):119-25.

Manifestações dermatológicas em endocrinopatias

Paola Vizcaichi Sanchotene
Paula Periquito Cosenza

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 28 anos, parda, veio à consulta desejando clarear a pele das regiões das axilas e da virilha. Ela relatou apresentar os locais escurecidos há aproximadamente dois anos e relacionava o fato à depilação por tração realizada com cera quente. Afirmou não ter sintomas locais. Relatou também ter engordado 10 kg nos últimos cinco anos, após duas gestações. Referiu ter feito tratamento para engravidar durante cinco anos, pois apresentava cistos de ovários, e ter ficado diabética durante a gestação do último filho, há cinco anos. Afirmou que, após o parto, não continuou em acompanhamento por pensar estar curada. Ao realizar exame, verificou-se que a paciente apresentou hiperpigmentação de aspecto aveludado nas regiões cervical, axilares e da virilha, além de obesidade (índice de massa corporal [IMC]: 32 kg/m²) (Fig. 15.1), hirsutismo e pelos de distribuição tipicamente masculina na face e no tórax. Sua pressão arterial era de 170/104 mmHg. Na análise de exames complementares, verificou-se colesterol total de 320 mg/dL, HDL de 32 mg/dL, triglicerídeos de 300 mg/dL, glicemia de jejum de 164 mg/dL, exame de urina (EAS) com glicosúria sem cetonúria ou proteinúria e relação LH/FSH de 2,5.

INTRODUÇÃO

Os hormônios são essenciais na regulação das funções de cada sistema do nosso corpo, incluindo a pele. As doenças endócrinas, causadas devido ao excesso ou à deficiência dos hormônios, ocasionam alterações na função e na morfologia cutânea. As manifestações cutâneas podem ser importantes achados para o diagnóstico de doenças endócrinas como diabetes melito, hiper e hipotireoidismo, síndrome de Cushing e doença de Addison.

DIABETES MELITO

■ Definição

É um estado de deficiência relativa (tipo 2) ou absoluta (tipo 1) de insulina, gerando defeitos no metabolismo da glicose, dos lipídeos e das proteínas.



FIGURA 15.1

Acantose nigricante nas axilas.

■ Epidemiologia

As manifestações cutâneas do diabetes melito geralmente ocorrem após o desenvolvimento da doença, mas, não raro, podem ser o seu primeiro sinal ou preceder o diagnóstico por anos. Pelo menos 30% dos diabéticos apresentam algum envolvimento cutâneo durante o desenvolvimento da doença.

■ Patogênese

A pele é um tecido que depende de insulina e nutrientes circulantes para suas atividades biossintéticas e metabólicas. Apesar de não facilitar a entrada de glicose nas células epidérmicas, a insulina regula a sua disponibilização celular. Pacientes com diabetes tipo 2 desenvolvem, mais frequentemente, infecções cutâneas, enquanto pacientes com diabetes tipo 1 apresentam mais lesões cutâneas autoimunes.

Órgãos/células que não dependem da insulina para utilizar glicose

Cérebro, córnea, eritrócitos, fígado, intestino, rim

Órgãos/células que dependem da insulina para utilizar glicose

Músculo, tecido adiposo, etc.

■ Sinais e sintomas

As manifestações cutâneas do diabetes melito são descritas no Quadro 15.1.

QUADRO 15.1 Manifestações cutâneas do diabetes

Necrobiose lipoide

As lesões situam-se, em 90% dos casos, nos dois terços anterior e lateral dos membros inferiores. Podem ocorrer uma ou várias lesões, e elas podem ser unilaterais ou bilaterais. Inicialmente, apresentam-se como pápulas eritematosas, violáceas ou da cor da pele que, depois, tornam-se placas com bordas bem delimitadas, irregulares e elevadas. Passam a apresentar cor amarelo-acastanhada, com o centro atrófico e deprimido, telangiectasias, com aspecto de porcelana e textura semelhante à da cera. Podem ulcerar e tornar-se dolorosas, especialmente se houver infecção secundária associada (Fig. 15.2).

Bulose diabética

Clinicamente, essa manifestação aparece de maneira espontânea como lesões bolhosas indolores e de conteúdo seroso estéril, sem componente eritematoso ou inflamatório. Varia de 0,5 a 5 cm de diâmetro e ocorre com mais frequência, bilateralmente, no dorso e nas laterais dos pés e das pernas, algumas vezes associada a lesões similares nas mãos e/ou nos antebraços.

Granuloma anular

A lesão característica do granuloma anular é uma pápula cor da pele normal ou discretamente eritematosa ou amarelada, deixando uma área central raramente atrófica. As áreas mais acometidas são o dorso das mãos, os antebraços, os cotovelos, os pés e os joelhos, podendo ocorrer também na face, no tronco, no couro cabeludo, nas palmas e nas áreas fotoexpostas. Geralmente são assistomáticas, mas podem apresentar prurido moderado.

Dermopatia diabética

A dermopatia diabética é considerada a manifestação cutânea mais comum do diabetes melito. A lesão inicia-se como placas róseas localizadas na face extensora e tibial das pernas. Elas são múltiplas, bilaterais, assimétricas, bem delimitadas, irregulares, redondas ou ovais, desenvolvendo-se como lesões maculares hiperpigmentadas, atróficas e deprimidas.

Acantose nigricante

A acantose nigricante é uma dermatose frequentemente associada a diabetes melito tipo 2, obesidade, lipodistrofias e resistência à insulina. Caracteriza-se por espessamento aveludado da pele e hiperpigmentação simétrica de flexuras cutâneas, como região cervical, axilar e inguinal, podendo acometer a mucosa oral, a região umbilical, a aréola mamária, a região submamária e as mãos.

Escleredema diabético

Trata-se de um endurecimento da pele, particularmente do dorso superior. O paciente pode apresentar febrícula, mal-estar, mialgia e artralgia, que são seguidos por um enrijecimento da pele, que não pode ser pinçada e também não apresenta o sinal do cacifo. A pele passa a ter consistência semelhante à da madeira, e as lesões ocorrem transversalmente aos ombros e nas laterais da região cervical. Pode alastrar-se para face, braços, tórax e, ocasionalmente, nádegas, pernas e abdome. É possível observar um eritema transitório precedendo esse quadro, e, por vezes, há anormalidades cardíacas associadas.



FIGURA 15.2 Necrobiose lipoide. Fonte: Dr. Curt Treu.

XANTOMAS ERUPTIVOS

Os xantomas eruptivos resultam de hiperlipidemias causadas por anormalidades no metabolismo do colesterol. A forma eruptiva geralmente está associada ao diabetes melito. Eles aparecem no formato de miríades pequenas, discretas, amarelas, em uma base eritematosa, localizadas preferencialmente nas nádegas, nas coxas, nos braços, nos antebraços, no dorso e no tórax. Algumas vezes podem manifestar o fenômeno de Koebner e podem ser pruriginosas. Os xantomas podem regredir ou mesmo desaparecer por completo quando a hiperlipidemia é adequadamente tratada e os níveis lipídicos mantidos em valores ideais por longos períodos.

INFECÇÕES BACTERIANAS E FÚNGICAS

Piodermites, como impetigo (Fig. 15.3), foliculite, furunculose, carbúnculos, ectima e erisipela, podem ser mais graves e disseminadas em pacientes diabéticos. A otite externa maligna, causada pela *Pseudomonas aeruginosa*, é fatal em até 50% dos pacientes. O eritasma disseminado, causado pela bactéria gram-positiva *Corynebacterium minutissimum*, ocorre com mais frequência em diabéticos. Uma complicação cutânea comum em crianças e ocasionalmente em adultos diabéticos é a estomatite angular causada por fungo, aparentemente devido ao aumento da concentração de glicose na saliva. Muito frequente e recorrente é a paroníquia com subsequente distrofia ungueal. Nas mulheres, a cândida comumente infecta a região inframamária e a genitália com intenso prurido vulvar. Nos homens, encontra-se a balanite por cândida. Merecem atenção particular lesões inflamatórias nasais e palpebrais principalmente em pacientes com complicações metabólicas relacionadas ao diabetes e, muitas vezes, internados em centros de terapia intensiva. Deve-se pesquisar imediatamente a possibilidade de mucormicose rinocerebral.



FIGURA 15.3
Impetigo em paciente com diabetes melito.

■ Diagnóstico

O diagnóstico das lesões cutâneas é, na maioria das vezes, clínico. Ver Capítulo Diabetes melito para obter mais detalhes sobre o diagnóstico de diabetes melito.

■ Tratamento

Ver Capítulo Diabetes melito para obter mais detalhes sobre o tratamento de diabetes melito.

TIREOIDOPATIAS

■ Hipertireoidismo

Definição

Os hormônios tireóideos são responsáveis pela regulação do metabolismo de todas as células do corpo e são essenciais para uma proliferação epidérmica adequada. O hipertireoidismo é desenvolvido devido a níveis elevados de hormônio tireóideo, causando hipermetabolismo, pela ativação de receptores citoplasmáticos nos órgãos-alvo.

Epidemiologia e etiologia

A causa mais comum de hipertireoidismo é a doença de Graves (60 a 90%). Outras causas são o adenoma tóxico simples, o bócio multinodular tóxico, as tireoidites subaguda e silenciosa e o hormônio tireóideo exógeno em excesso.

Sinais e sintomas

As manifestações cutâneas do hipertireoidismo são descritos no Quadro 15.2.

Diagnóstico

O diagnóstico das lesões cutâneas é, na maioria das vezes, clínico. O diagnóstico de hipertireoidismo é feito pelo TSH suprimido e T4 e T3 livres elevados. A cintilografia possibilita o conhecimento da etiologia do hipertireoidismo, ou seja, se foi ocasionado devido à doença de Graves (alta captação, bócio homogêneo), aos nódulos tireotóxicos (alta captação, nódulos quentes) ou à tireoidite (baixa ou não captação). Ver Capítulo Hipertireoidismo para obter mais detalhes.

Tratamento

Ver Capítulo Hipertireoidismo para obter mais detalhes.

■ Hipotireoidismo

Definição

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos, ocasionando lentidão generalizada dos processos metabólicos.

QUADRO 15.2 Manifestações cutâneas do hipertireoidismo

Dermopatia tireóidea

O mixedema pré-tibial é quase sempre associado à oftalmopatia da doença de Graves. Caracteriza-se por um enrijecimento e espessamento da pele geralmente na face anterior das pernas e no dorso dos pés.

Alopecia difusa não cicatricial

A perda de cabelos difusa ocorre em 20 a 40% dos casos, e não há relação da gravidade das alterações endócrinas com a perda de cabelos. Pode ocorrer alopecia areata.

Flush facial e eritema palmar

O aquecimento da pele causado por aumento do fluxo sanguíneo e vasodilatação periférica pode ser a causa do *flush* facial e do eritema palmar.

Hiperpigmentação

A hiperpigmentação pode apresentar-se de forma difusa ou localizada.

Unhas de Plummer (côncava com onicólise distal)

A onicólise é o descolamento distal da lâmina ungueal de seu leito. As unhas geralmente acometidas são as do 4º e 5º quírodáctilos.

Acropaquia tireóidea

A acropaquia tireóidea consiste em uma tríade: hipocratism digital, edema de partes moles das mãos e dos pés e formação periosteal de novo osso. Ela está quase sempre associada à oftalmopatia e ao mixedema pré-tibial.

Pele aveludada e macia**Prurido**

A ocorrência de prurido é menos comum.

QUADRO 15.3 Manifestações cutâneas do hipertireoidismo

Mixedema

O mixedema é causado pelo acúmulo de mucopolissacarídeos na derme. Ele é mais intenso nas mãos e na região periorbital, onde se nota um edema ao redor dos olhos, sem cacifo. Há também a perda do terço lateral das sobrancelhas. Os lábios ficam grossos, o nariz alargado e a língua grande. A face perde sua expressividade.

Baixa temperatura

A pele torna-se fria e pálida devido à vasoconstricção e à diminuição da temperatura central.

Pele pastosa, seca e com rugas finas

A pele, em 80% dos pacientes, é seca, áspera, hiperkeratótica e coberta com escamas finas. Apresenta-se também com rugas finas apergaminhadas.

Cor alaranjada de carotenemia

A cor alaranjada da pele, especialmente nas regiões palmo-plantares e nasolabial, é causada pelo acúmulo de caroteno no estrato córneo, devido à carotenemia.

Cabelo seco e quebradiço

O cabelo torna-se sem brilho, grosso e quebradiço, em parte devido à diminuição da secreção de sebo. Há queda de cabelo em 50% dos pacientes, e também ocorre perda do terço lateral das sobrancelhas.

Crescimento lento dos cabelos e unhas

As unhas apresentam-se finas e estriadas, com sulcos longitudinais e transversais.

Epidemiologia e etiologia

Dos casos de hipotireoidismo, 95% ocorrem devido a hipotireoidismo primário. Em países/áreas desenvolvidas, incluindo Brasil, a tireoidite de Hashimoto (doença autoimune) corresponde à causa mais comum de hipotireoidismo. Já em países/áreas subdesenvolvidas, a deficiência de iodo na dieta é a causa mais frequente.

Sinais e sintomas

As manifestações cutâneas do hipertireoidismo são descritas no Quadro 15.3.

Diagnóstico

O diagnóstico das lesões cutâneas é, na maioria das vezes, clínico. O diagnóstico de hipotireoidismo é feito pela dosagem de TSH elevada e T4 livre baixo, embora, às vezes, possa estar normal no início do hipotireoidismo. O anticorpo antiperoxidase (anti-TPO) é obtido para diagnóstico de tireoidite de Hashimoto (ver Capítulo Hipotireoidismo para obter mais detalhes).

Tratamento

Ver Capítulo Hipotireoidismo para obter mais detalhes.

DOENÇAS DA SUPRARRENAL**■ Síndrome de Cushing****Epidemiologia e etiologia**

A síndrome de Cushing é causada por um excesso de cortisol.

A incidência da síndrome de Cushing é aproximadamente de 10 pessoas por milhão por ano, sendo mais comum a ocorrência em mulheres. O excesso de cortisol endógeno pode ser causado devido a:

- Secreção elevada de ACTH por um microadenoma pituitário (doença de Cushing).
- Secreção elevada de ACTH por outras fontes que não a pituitária (p. ex., câncer de pulmão – células pequenas).
- Excesso de produção de corticosteroide pela suprarrenal no adenoma suprarrenal ou na hiperplasia suprarrenal.
- Administração exógena.

Sinais e sintomas

As manifestações cutâneas da Síndrome de Cushing são descritas no Quadro 15.4.

QUADRO 15.4 Manifestações cutâneas da síndrome de Cushing

Obesidade central (fácies tipo lua cheia, giba) com afinamento das extremidades

Pele fina com fácil contusão

A perda de tecido subcutâneo e a atrofia epidérmica fazem com que a pele fique com aspecto de papel de cigarro e fragilidade, apresentando equimoses aos mínimos traumas.

Estrias violáceas

Um sinal importante é a estria violácea de mais de 1 cm de largura. Essas estrias são mais comuns no abdome e na porção inferior dos flancos, mas podem acometer braços, seios, quadris e região glútea (Fig. 15.4).

Acantose nigricante

Apresenta-se clinicamente como uma hiperpigmentação aveludada na pele. A acantose nigricante pode ocorrer também na síndrome de Cushing devido à resistência insulínica, sendo a região axilar a mais frequentemente acometida. Outros locais de ocorrência comuns são as regiões cervical, inframamária, inguinal e a cintura.

Aumento de infecções por dermatófitos e cândida nas unhas e na pele

Acne, pele oleosa e hirsutismo

Essas manifestações ocorrem devido ao excesso de andrógenos, mais comumente observado em mulheres com carcinomas. Elas apresentam aparecimento de pelos terminais em uma distribuição de padrão masculino (área da barba, tórax, abdome inferior), pele da face oleosa, erupção acneiforme na face, pescoço e ombros. Outros sinais de virilização também estão presentes, como a calvice.

Diagnóstico

Deve-se fazer rastreamento com dosagem de cortisol livre, em urina de 24 horas, que, se for três vezes maior do que o limite, possibilita a confirmação do diagnóstico da síndrome. Outro exame que pode ser feito é o teste de supressão noturna com dexametasona. Após a administração da dexametasona, o cortisol sérico é

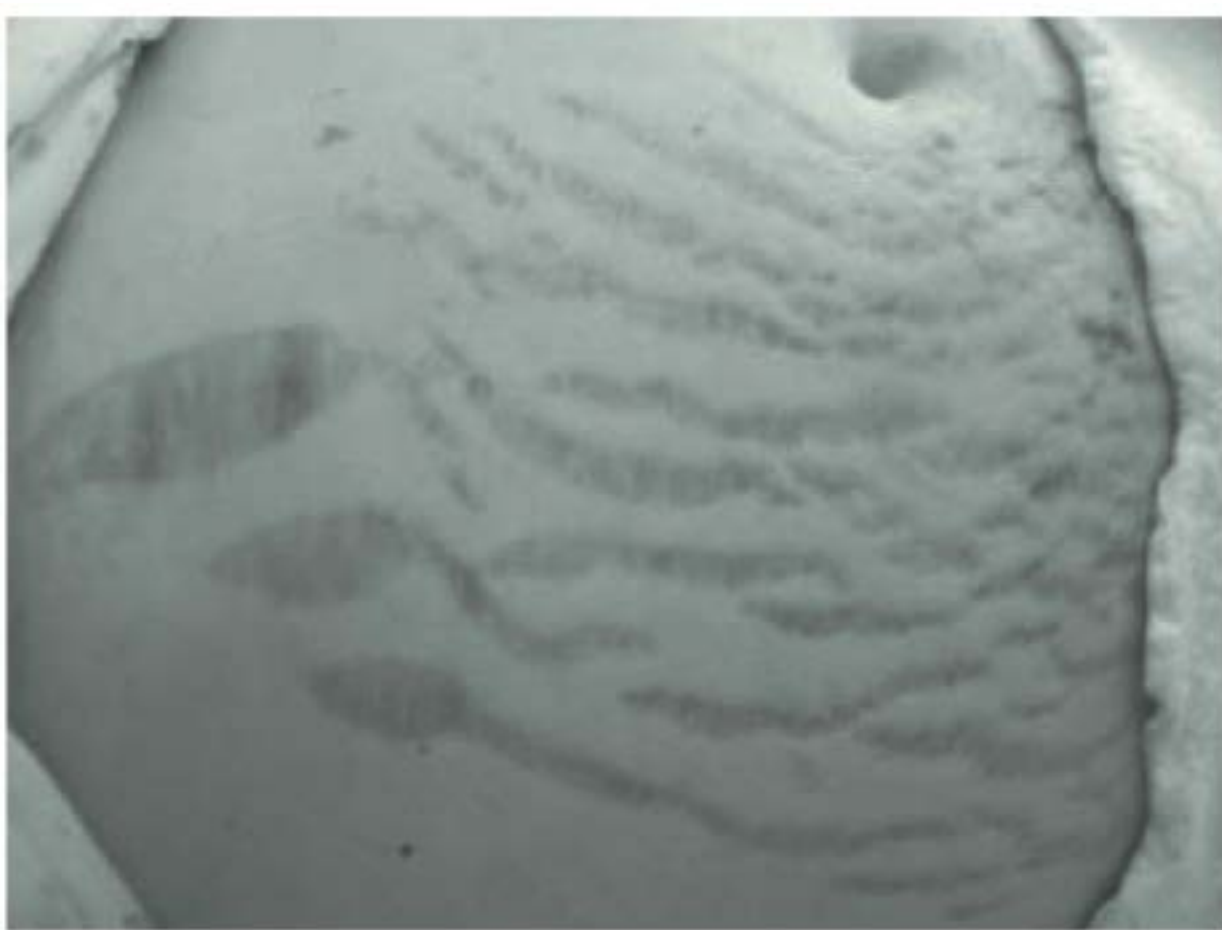


FIGURA 15.4

Estrias no abdome de paciente com síndrome de Cushing. Foto: Dr. Elvino Barros.

avaliado (um valor maior do que 3 µg/dL, não suprimido, é considerado anormal). A dosagem de ACTH define se a causa é suprarrenal (baixo), hipofisária (normal a alto) ou ectópica (muito alto) (ver Capítulo Síndrome de Cushing para obter mais detalhes).

Tratamento

Ver Capítulo Síndrome de Cushing para obter mais detalhes.

Doença de Addison

Epidemiologia e etiologia

A doença de Addison ocorre devido à destruição da suprarrenal, ocasionando deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios suprarrenais.

As causas da destruição da suprarrenal são tuberculose, autoimune (síndrome poliglandular autoimune 1 e 2), paracoccidioidomicose e outras infecções. A estimativa da prevalência da doença de Addison é de 120 pessoas por milhão nos países ocidentais.

Sinais e sintomas

As manifestações cutâneas da doença de Addison são descritas no Quadro 15.5.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito por meio do exame de estímulo da cosintropina (ACTH sintético). Um valor de cortisol menor do que 20 µg/dL após 1 hora da administração de cosintropina (ACTH sintético) evidencia insuficiência suprarrenal. Observa-se hiperpotassemia, hiponatremia e acidose metabólica hiperclorêmica. Exames de imagem fornecem diagnóstico da etiologia (tumor, sangramento, infecções).

Tratamento

Ver Capítulo Insuficiência suprarrenal para obter mais detalhes.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi conceituada como sendo caracterizada por dois critérios diagnósticos definidos e prováveis:

- Hiperandrogenemia: a paciente apresentou hirsutismo.
- Irregularidades menstruais por anovulação crônica: a nossa paciente fez tratamento para engravidar durante cinco anos.

QUADRO 15.5 Manifestações cutâneas da doença de Addison

Hiperpigmentação da pele e das mucosas

A hiperpigmentação é generalizada, porém mais significativa nas áreas fotoexpostas, como face, pescoço e dorso das mãos, nas áreas de pressão, como cotovelos, articulações dos dedos, coluna vertebral, cintura e ombros, nas linhas palmares e nas regiões genital e perineal, além das axilas, aréolas e mamilos. Manchas pigmentadas também ocorrem na mucosa, principalmente na mucosa bucal, na porção interna dos lábios, na gengiva e na língua. Isso é causado pelo aumento de melanina na pele, devido ao aumento da estimulação do melanócito pelo ACTH elevado.

Banda longitudinal pigmentada nas unhas

Essas bandas ocorrem em várias unhas e desaparecem com o tratamento adequado.

Vitiligo

Manchas de vitiligo, frequentemente bilaterais, no tronco e nas extremidades, evidenciam destruição autoimune dos melanócitos e relacionam-se com doença autoimune da suprarrenal.

Diminuição de pelos axilares e púbicos nas mulheres

Essa manifestação é comum, pois a produção de androgênios responsáveis pelo aparecimento desses pelos dá-se principalmente na suprarrenal.

Calcificação da cartilagem auricular nos homens

Também compõem o diagnóstico da síndrome: presença de morfologia de ovário policístico, aumento do índice LH/FSH (consequente ao aumento dos estrógenos circulantes e aumento dos androgênios secretados pelo ovário) e resistência à insulina. A resistência periférica à insulina determina um incremento na secreção de insulina pelo pâncreas que, por sua vez, atua diretamente nos ovários, aumentando a resposta androgênica. A insulina pode suprimir a concentração de proteína carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), o que leva a um aumento dos níveis de estrógenos e androgênios livres. Além disso, a elevação dos níveis de insulina determina uma diminuição das taxas da proteína de ligação do IGF-1, que, como consequência, ocasiona um IGF mais alto. Este, além de

atuar sobre os ovários, auxilia também a pele, favorecendo um espessamento de áreas específicas, como axilas, virilha e pescoço (principalmente áreas flexurais), por hiperproliferação epidérmica, resultando no quadro de acantose nigricante.

O diagnóstico de diabetes melito é determinado por nível de glicemia maior do que 126 mg/dL, ou sintomas de diabetes associados à glicemia casual maior do que 200 mg/dL ou por dosagem de 2 horas no teste de tolerância à glicose de, pelo menos, 200 mg/dL.

A paciente do caso em questão foi tratada com orientação de dieta para perda de peso e diabetes melito, além da hipoglicemiante metformina, 850 mg diários, e anticoncepcional oral Diane 35[®], visando ao controle da SOP e do diabetes melito. A perda de peso tem mostrado melhora clínica da acantose em estudos. Tópicamente, foi utilizado creme de ácido retinoico 0,05% para tratamento cosmético das lesões, mas poderia ter sido utilizado também o ácido salicílico com a mesma finalidade.

LEITURAS RECOMENDADAS

Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2008. p. 679-83.

Ferringer T, Miller F 3rd. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):483-92.

Freinkel RK. Diabetes mellitus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1969-75.

Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):315-31.

Kalus AA, Chien AJ, Olerud JE. Diabetes mellitus and other endocrine diseases. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *DJ Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1461-84.

Paron NG, Lambert PW. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Prim Care*. 2000;27(2):371-83.

Tosti A, Piraccini BM, Di Chiacchio N. Doenças das unhas: clínica e cirurgia. São Paulo: Luana; 2008. p. 29-40.

Alterações dermatológicas e doenças hepáticas

Fabiane Cosendey
Fábio Sirufo

Alex Eiras Cosendey
Juliana Paulos de Rezende

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo masculino, 58 anos, procurou o serviço médico acompanhado de um familiar por apresentar, há cerca de um ano, aumento progressivo da circunferência abdominal associado, há dois dias, à alteração do ciclo sono-vigília, melena e hematêmese. Ele afirma não apresentar outras comorbidades, não ter feito cirurgias, nem transfusão sanguínea. Também nega estabelecer relações extraconjugais, ser tabagista e usar drogas ilícitas. O paciente consome quatro garrafas de cerveja por dia há 30 anos.

Ao realizar exame, apresentou-se desorientado, desidratado (+/+4), com pressão arterial de 110/80 mmHg, frequência cardíaca de 90 bpm, frequência respiratória de 20 rpm e temperatura axilar de 37°C. Em relação ao restante da análise, o paciente apresentou os seguintes aspectos: cabeça e pescoço: hipocorado (++/4), ictérico (+++/4), ausência de linfonodos palpáveis, parótida com aumento de tamanho, pulsos carotídeos normais, turgência jugular a 45°; aparelho respiratório: atimpânico, murmúrio vesicular diminuído em bases, sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2T, com bulhas normofonéticas, sem sopro; abdome: peristalse presente, timpânico, traube maciço, fígado não palpável, macicez de decúbito, sinal de piparote positivo, indolor à palpação superficial e profunda; neurológico: *flapping*; membros inferiores: edema mole com cacifo +2/4, simétrico e indolor; pele e anexos: circulação colateral no abdome, hipergenesia mamária, aranhas vasculares na face e na região torácica, eritema palmar, parte distal da unha rósea com a parte proximal da unha branca.

Os resultados dos exames realizados foram os seguintes: hematócrito: 24% (40-55%), hemoglobina: 8 (14-18), volume corpuscular médio (VCM): 100 fL (80-94), hemoglobina corpuscular média (HCM): 28 pg (27-31), leucócitos: 3.000 (4.800-10.000), plaquetas: 40.000 (150.000-450.000), ureia: 130 mg/dL (10-50), creatinina: 2,7 mg/dL (0,4-1,3), glicose: 80 mg/dL (70-110), albumina: 2,5 g/dL (3,5-4,5), tempo de ativação da protrombina (TAP): 44% (70-100%), INR: 1,6 (1), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa): 30 s (23,07 s), aspartato-aminotransferase (AST): 43 UI/L (4-40), alanino-aminotransferase (ALT): 35 UI/L (4-41), gama-glutamilttransferase (γ -GT): 242 U/L (5-39), fosfatase alcalina: 100 U/L (até 115), bilirrubina total: 1 mg/dL (< 1,2).

O raio X de tórax evidenciou: hipotransparência discreta em bases; a ultrassonografia do abdome: fígado com diminuição de tamanho, presença de líquido na cavidade peritoneal em moderada quantidade; e a endoscopia digestiva: varizes de esôfago de médio calibre.

DEFINIÇÃO

Hepatite. Trata-se da lesão do parênquima hepático, que está associada a um infiltrado inflamatório agudo (hepatite aguda) ou crônico (hepatite crônica).

Cirrose. Constitui-se em um processo patológico irreversível que acomete o fígado a partir da instalação de necrose hepatocelular difusa e da consequente tentativa de regeneração dos hepatócitos, modificando a matriz extracelular por fibrose em substituição ao parênquima funcionante. Na maioria dos pacientes, as manifestações clínicas só aparecem quando há destruição de 80 a 90% do parênquima hepático (Fig. 16.1).

ETIOLOGIA

São inúmeros os agentes envolvidos nas lesões hepáticas. Hepatite C e álcool representam, no Brasil, 80% de todas as causas de lesão hepática com progressão para cirrose (Tab. 16.1). Podemos citar também algumas outras doenças que podem levar ao desenvolvimento de cirrose hepática como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, porfiria e hemocromatose.

Cirrose biliar primária: doença autoimune caracterizada por um infiltrado linfocítico e granulomatoso, que gera destruição dos ductos biliares septais e interlobulares e consequente obstrução dessas vias.

As vias biliares extra-hepáticas não são afetadas. É de ocorrência mais comum em mulheres entre 40 e 60 anos. Geralmente assintomático, precede inicialmente o prurido seguido de icterícia e de fadiga.

Colangite esclerosante primária: processo de etiologia incerta, possivelmente autoimune, que se caracteriza por inflamação e fibrose progressivas das vias biliares intra-hepática e extra-hepática com consequente obstrução destas. Há alta incidência de colangiocarcinoma nos pacientes acometidos.

Porfiria: decorre da deficiência congênita ou adquirida da enzima uroporfobilinogênio III descarboxilase, com

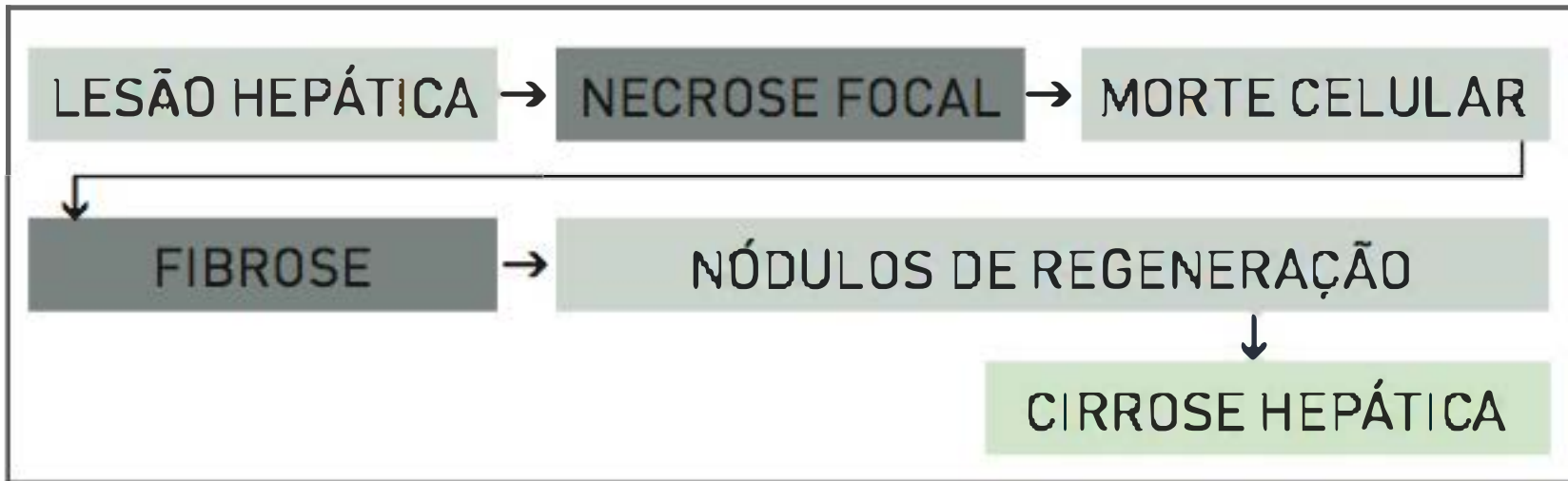


FIGURA 19.1
Processo patológico da cirrose hepática.

TABELA 16.1 Agentes causais envolvidos na lesão hepática

Agente	Descrição
Vírus hepatotrópicos	A, B, B + D, C, E Hepatite A e E não causam hepatite crônica, apenas aguda.
Drogas	Metildopa, troglitazona, vitamina A, amiodarona, metotrexato, isoniazida, fenitoína, álcool.
Hepatopatias autoimunes	Cirrose biliar primária Colangite esclerosante primária
Doenças metabólicas	Porfiria Hemocromatose Doença de Wilson Deficiência de α-1-antitripsina Esteato-hepatite não alcoólica
Hepatopatias colestáticas	Obstrução biliar benigna secundária a colelitíase Cirrose biliar primária Colangite esclerosante primária
Doenças da infância	Fibrose cística Atresia biliar Tirosinemia Galactosemia
Doenças veno-oclusivas	Síndrome de Budd-Chiari Esquistossomose

acúmulo de uro e coproporfirinas urinárias e isocopro-porfirinas nas fezes. A cirrose está presente em menos de 15% dos doentes, que têm mais chances de desenvolver carcinoma hepatocelular (CHC) do que cirrose por outras causas. Essa doença está relacionada a vírus C, HIV, he-modiálise, drogas, como anticoncepcional oral e de terapia de reposição hormonal pós-menopausa, bem como outras causas, e caracteriza-se por vesículas, bolhas (Fig. 16.2), erosões, crostas, *milia*, cicatrizes atróficas, fotossensibili-dade marcante, hipertricose, hipo e hiperpigmentação e placas esclerodermiformes. A lâmpada de Wood corrobora para o diagnóstico por possibilitar a identificação de uma urina amarelo-avermelhada.

Hemocromatose: distúrbio multigênico relacionado ao metabolismo do ferro, muito comum na população branca, com uma prevalência de 1:200 a 1:500 indivíduos. O dis-túrbio caracteriza-se por uma sobrecarga sistêmica de ferro causada devido ao aumento inapropriado da absorção deste pelo intestino. É caracterizada por acúmulo progressivo de ferro, que provoca geralmente dano estrutural e prejuízo funcional em articulações, pele, coração, diversas glândulas e vários órgãos parenquimatosos, como fígado e pâncreas, resultando em desenvolvimento de hiperpigmentação da pele, insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo, hipo-paratireoidismo, artrose, intolerância à lactose, diabetes melito, perda de pelos corporais, pan-hipopituitarismo e



FIGURA 16.2

Bolha flácida na região interdigital do 2º quirodáctilo da mão direita.

hepatomegalia (com evolução para fibrose, cirrose e hepatocarcinoma), atrofia testicular, amenorreia, cromoníquia, artralgia, perda da libido e insuficiência cardíaca.

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia varia de acordo com a causa.

SINAIS E SINTOMAS

As manifestações clínicas da cirrose ocorrem devido às alterações morfológicas (hipertensão porta) e bioquímicas (declínio na produção de fatores de coagulação e albumina, hiperestrogenismo, hipogonadismo etc.). Essas manifestações frequentemente refletem a gravidade da lesão hepática, mas não da etiologia da doença hepática subjacente.

O **hiperestrogenismo** é responsável pelas alterações vasculares cutâneas, como as telangiectasias (tipo aranhas vasculares [Fig. 16.3]), encontradas no pescoço, na porção superior do tronco e dos membros superiores; como também pelo aumento das parótidas e do eritema (Fig. 16.4), devido a uma vasodilatação cutânea, principalmente nas regiões tenar e hipotenar, podendo ocorrer também na região plantar ou mesmo na face (plethora facial).

O **hipogonadismo** é causado pelo aumento da formação periférica de estrogênio, gerado por depuração hepática diminuída do precursor de androstenediona. Geralmente, independe da etiologia da cirrose, embora seja mais frequente na etiologia alcoólica (resulta também do dano gonadal secundário ao álcool), podendo decorrer também da sobrecarga de ferro quando a etiologia da cirrose é a hemocromatose, da deficiência de zinco asso-



FIGURA 16.3

Telangiectasia (tipo aranhas vasculares) na região infraclavicular esquerda.



FIGURA 16.4

Eritema palmar.

ciada à cirrose, do mau estado metabólico induzido pela falência hepática, medicamentosa ou pela presença de outras doenças. O hipoandrogenismo é responsável pela queda da libido, atrofia testicular, impotência masculina, atrofia dos interósseos, rarefação dos pelos (distribuição feminilizada) e ginecomastia.

Hiperestrogenismo

Telangiectasia, eritema palmar, plethora facial, aumento das parótidas.

Hipoandrogenismo

Queda da libido, atrofia testicular, impotência masculina, atrofia dos interósseos, rarefação dos pelos (distribuição feminilizada), hipergenesia mamária.

A circulação porta tipo cabeça de medusa visível na região periumbilical (Fig. 16.5) é encontrada com facilidade no exame físico de pacientes com cirrose junto aos outros achados de hipertensão porta, como a ascite.

O prurido é o sintoma da pele de incidência mais frequente na doença hepática, podendo preceder a icterícia

**FIGURA 16.5**

Circulação porta tipo cabeça de medusa na região periumbilical.

de qualquer causa. Ele é mais proeminente na cirrose biliar primária, na colangite esclerosante ou em qualquer outra causa de obstrução do trato biliar ou de doenças que causem colestase. Os sintomas são mais intensos no período noturno, em regiões acrais e em locais que ficam em contato com as roupas.

A alteração de cor da pele mais comum é a da icterícia (Fig. 16.6), que é primeiramente visível na esclera e no palato mole antes de se tornar generalizada, e ocorre devido à hiperbilirrubinemia. A concentração elevada de bilirrubina no sangue pode acontecer quando uma inflamação ou outras alterações dos hepatócitos impedem a sua excreção para a bile ou devido à obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos por cálculo biliar ou tumor. Menos comumente, pode ocorrer devido aos elevados níveis de bilirrubina em decorrência da destruição de grandes quantidades de eritrócitos.

As alterações nas unhas, secundárias à doença hepática, são inúmeras. O baqueteamento digital talvez seja

**FIGURA 16.6**

Icterícia na região da esclera.

a mais comum dessas alterações. Contudo, as unhas de Terry (parte proximal da unha branca e distal rósea) representam uma alteração bastante singular. A lúnula pode estar azulada na degeneração hepatolenticular do fígado (doença de Wilson).

A púrpura é uma mancha causada devido ao pigmento hemático por hemorragia dos vasos da derme e/ou da hipoderme, cujas hemácias extravasadas são fagocitadas pelos macrófagos, que transformam o pigmento hemoglobínico em hemossiderina, resultando em coloração castanho-amarelada e dividindo-se em petéquias (lesão puntiforme), víbice (formato linear) e equimose (lesões maiores em lençol). Todas elas são caracterizadas por não desaparecer à digitopressão, ao contrário da telangiectasia.

DIAGNÓSTICO

Cada doença tem sua investigação específica, e devem ser realizados uma boa anamnese e um bom exame físico. Em todo caso de suspeita, devem ser solicitados os seguintes exames: aspartato-aminotransferase (AST), alanino-aminotransferase (ALT), gama-glutamilttransferase (GGT), fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais e frações, coagulograma, exames de imagem, como ultrassonografia e endoscopia digestiva, e, em casos inconclusivos, biópsia do fígado (padrão-ouro). Geralmente as manifestações clínicas e os achados laboratoriais são suficientes para estabelecer diagnóstico e extensão da lesão hepática.

TRATAMENTO

Não há um tratamento específico para a cirrose. Como consequência de diversas doenças diferentes, o tratamento visa à interrupção da progressão dessas doenças, que, em alguns casos, pode causar também reversão parcial do grau de cirrose e da hipertensão portal. A terapia é baseada no manejo da doença clínica, pois a maioria das manifestações dermatológicas desaparecem quando é feito tratamento adequado da doença subjacente. Deve-se focar cinco pontos para a ligação da terapia da doença: terapia antifibrótica, terapia nutricional, tratamento específico segundo etiologia, tratamento das complicações da cirrose e, em último caso, transplante hepático que é o único tratamento definitivo.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente, etilista crônico, evoluiu com quadro de ascite, sangramento digestivo, edema de membros

inferiores, circulação colateral no abdome associada a macrocitose, pancitopenia, hipoalbuminemia e tempo de atividade da protrombina (TAP) alargado nos exames laboratoriais. Na endoscopia digestiva, apresentou varizes de esôfago de médio calibre, sugerindo cirrose hepática, uma vez que o exame que fornece o diagnóstico de certeza é a biópsia hepática, geralmente contraindicada devido à coagulopatia. Foi diagnosticado também presença de *flapping*, desorientação e alteração do ciclo sono-vigília, o que configura um quadro de encefalopatia hepática. Não há tratamento específico para a cirrose hepática, mas sim para as complicações, como sangramento digestivo, encefalopatia e ascite. Foi iniciado tratamento com hidratação, inibidor da bomba de prótons, betabloqueador, vitamina K, ácido fólico e antagonista de aldosterona, e foi realizada paracentese diagnóstica, evidenciando aumento de polimorfonucleares maior do que 250, tratado com antibioticoterapia específica para peritonite bacteriana espontânea, evoluindo com melhora da encefalopatia hepática. Devendo-se continuar o acompanhamento da cirrose hepática.

LEITURAS RECOMENDADAS

Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Callen J. Dermatologic manifestations in patients with systemic disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2008. p. 675-92.

Chung RT, Podolsky DK. Cirrose e suas complicações. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison medicina interna. 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2002. p. 1859-72.

Costa IMC, Nogueira LSC. Poliarterite nodosa. An Bras Dermatol. 2006;81(5 supl 3):s313-6.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008.

Skare T, Bonam R. Eritema nodoso e infecções pelo vírus da hepatite C. An Bras Dermatol. 2004;79(1):107-9.

Vieira FMJ, Martins JEC. Porfíria cutânea tarda. An Bras Dermatol. 2006;81(6):573-84.

Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest, Paller AM, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Alterações dermatológicas e Aids

Taiane Sawada
Eduardo Sprinz

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 37 anos, branco, procurou o serviço de emergência por estar sentindo dor abdominal há uma semana. Relatou também dois episódios de evacuação com fezes pretas de odor muito fétido. O paciente, sabidamente portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV), havia iniciado terapia antirretroviral há cinco meses. Na ocasião do diagnóstico de Aids, apresentou contagem de CD4 igual a 47 células/mm³. Ao realizar exame clínico, o paciente apresentou-se levemente pálido, taquicárdico e com diversas placas eritematovioláceas no tórax e no membro superior direito (Fig. 17.1). Entre os resultados dos exames laboratoriais, destacaram-se hematócrito de 31,9% e hemoglobina de 10,5 g/dL. Foi realizada biópsia cutânea e, devido à suspeita de sangramento no trato gastrointestinal, o paciente foi encaminhado para endoscopia digestiva alta.

INTRODUÇÃO

Desde os primeiros relatos de infecção por HIV, o envolvimento cutâneo é considerado um estigma da doença, além de um desafio em seu diagnóstico e tratamento. Algumas infecções oportunistas sistêmicas, ou mesmo neoplasias, manifestam-se primeiramente na pele, tornando de extrema importância a identificação das dermatoses associadas ao HIV.

EPIDEMIOLOGIA

Potencialmente, todas as pessoas infectadas pelo HIV apresentarão algum grau de comprometimento cutâneo ao longo da vida. Contudo, após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) combinada, foram observadas algumas modificações na prevalência, na incidência e na forma de apresentação das dermatoses relaciona-



FIGURA 17.1

Placas eritematovioláceas no tórax e no braço direito.

das a esse vírus. Houve diminuição da frequência de doenças oportunistas (incluindo o sarcoma de Kaposi) e surgimento de reações de recuperação imunológica e farmacodermias.

PATOGÊNESE

A pele é um importante órgão de defesa. Por se constituir na nossa primeira barreira protetora contra agentes externos, apresenta um sistema imunológico bastante complexo. A infecção pelo HIV ocasiona, na maioria das vezes, um desequilíbrio do sistema imunológico por meio do progressivo declínio na contagem de linfócitos T CD4+ e de outras células imunológicas, como, por exemplo, diminuição das células de Langerhans na pele.

Nos indivíduos imunocompetentes, a resposta imune aos agentes externos depende da imunidade inata e celular, por meio de linfócitos T *helper* (auxiliares)-1 ou Th1. Com a infecção pelo HIV, ocorre um aumento da chamada resposta humoral ou Th2, sendo possivelmente um dos mecanismos responsáveis por diversas manifestações cutâneas da infecção pelo HIV, como mostra a Figura 17.2. Enquanto algumas condições cutâneas estão diretamente relacionadas ao *status* imunológico do paciente, outras parecem depender de mecanismos ainda não bem conhecidos.

DERMATOSES INFECCIOSAS

Virais

Na Tabela 17.1, tem-se as principais dermatoviroses encontradas nos pacientes com infecção pelo HIV.

Bacterianas

Piodermites

O *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais comum entre os pacientes com HIV. Infecções como impetigo, foliculite,

celulite, fascite necrosante e abscessos podem ter apresentação incomum. O diagnóstico é clínico e nem sempre é possível o isolamento da bactéria. O tratamento deve ser precoce e pode ser feito com drogas antiestafilocócicas.

Angiomatose bacilar

Trata-se de uma infecção oportuna causada por bacilos gram-negativos do gênero da *Bartonella* (*B. henselae* e *B. quintana*). Clinicamente, caracteriza-se por pápulas e nódulos de aspecto angiomatoso, vinhosos, com diferentes tamanhos e formas. As lesões geralmente são friáveis e podem ser ulceradas ou infiltrativas, assemelhando-se às lesões do sarcoma de Kaposi. O envolvimento sistêmico é comum nessa infecção. Histopatologicamente, evidencia-se proliferação vascular, além dos bacilos corados por Warthin-Starry. O tratamento pode ser realizado com macrolídios ou tetraciclinas por, pelo menos, dois meses, e seu sucesso depende da TARV.

Sífilis

A sífilis, doença causada pelo *Treponema pallidum*, é bastante prevalente em pacientes com HIV. A doença pode apresentar manifestações atípicas (Fig. 17.5) e evolução mais rápida e agressiva em pacientes imunocomprometidos. A lues maligna é uma forma de sífilis secundária, caracterizada por febre, cefaleia e mialgia, associada a erupções papulopustulares. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC), nesses casos, é observado, com mais frequência, em pacientes com HIV. O diagnóstico é clínico e pode ser confirmado por meio de exames sorológicos. O tratamento é feito com penicilina benzatina. Punção lombar é, quase sempre, um procedimento obrigatório nesses casos devido à facilidade de comprometimento do SNC. Se for confirmada a incidência de sífilis no SNC, o tratamento deve ser feito com penicilina cristalina intravenosa.

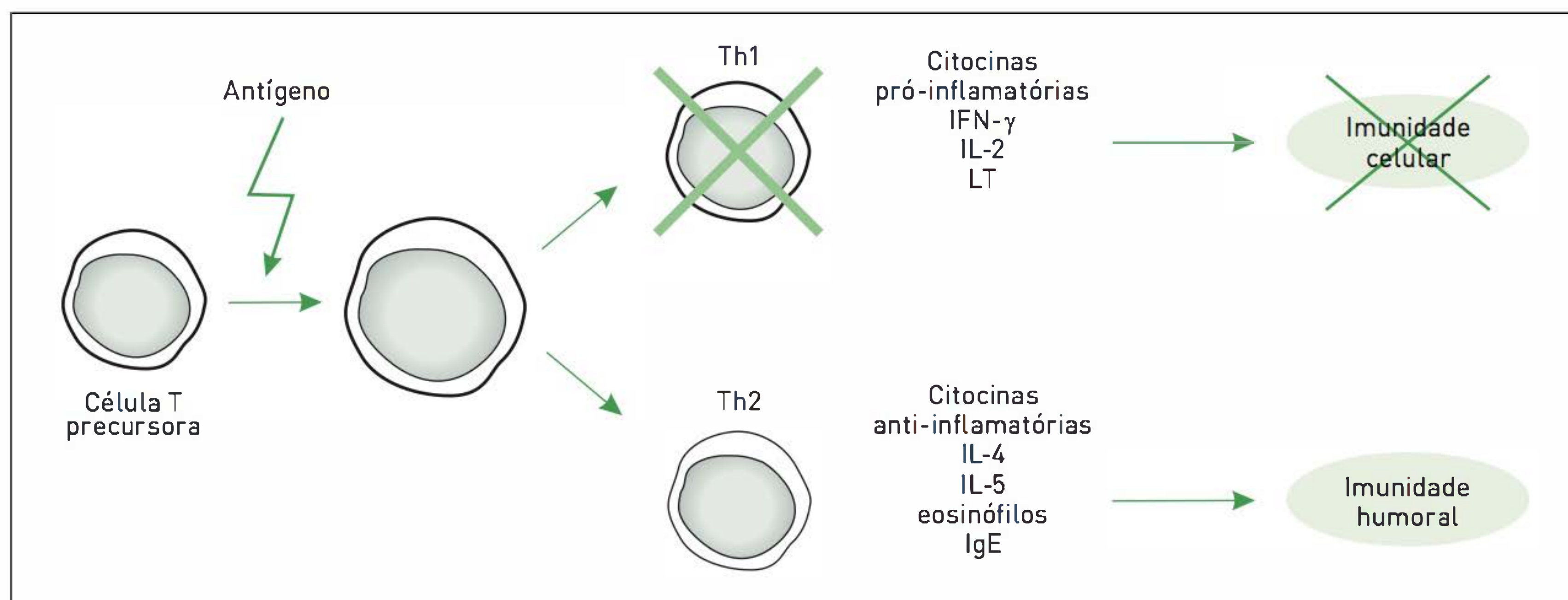


FIGURA 17.2

Possível patogênese de algumas das manifestações cutâneas relacionadas ao HIV.

TABELA 17.1 Dermatoviroses encontradas nos pacientes com HIV

Doença	Vírus	Manifestações clínicas	Particularidades no HIV	Diagnóstico	Tratamento
Exantema agudo do HIV	HIV	Erupção morbiliforme generalizada que poupa palmas e solas. Fadiga, febre, cefaleia, sintomas constitucionais e faringite.	Ocorre entre duas e quatro semanas após exposição ao vírus. Geralmente subclínica.	Clínico.	Controverso. TARV indicada se o tratamento crônico for planejado. Quadro autolimitado.
Herpes simples (Fig. 17.3)	Herpes simples vírus	Vesículas agrupadas sobre base eritematosa (em geral nas regiões perilabial e perigenital). Prurido e queimação.	Surtos mais frequentes com duração mais prolongada. Ulceração e cronicidade. Apresentações atípicas.	Clínico. Pode ser confirmado pelo exame citológico (teste de Tzanck).	Aciclovir, fanciclovir ou valaciclovir.
Herpes-zóster (Fig. 17.4)	Varicela-zóster vírus	Lesões vesicobolhosas, muito dolorosas, ao longo de um trajeto nervoso.	Há 7 a 15 vezes mais chance de desenvolver a doença. Pode acometer mais de um trajeto nervoso com lesões ulceradas ou disseminadas. Pode haver recorrência.	Clínico. Pode ser confirmado pelo exame citológico (teste de Tzanck).	Aciclovir (via oral ou intravenoso), fanciclovir ou valaciclovir.
Molusco contagioso	Poxvírus	Pápulas cor da pele, assintomáticas, com umbilicação central.	Lesões maiores, persistentes, em grande quantidade e, às vezes, confluentes.	Clínico. Biópsia cutânea para excluir micoses profundas e neoplasias.	Curetagem, crioterapia ou cauterização química.
Papilomavírus	HPV	Verrugas vulgares, verrugas planas, plantares, filiformes e condilomas acuminados (genitais).	Podem ocorrer em grande número, com lesões maiores que o habitual. Maior risco de evolução para câncer (HPV 17 e 18).		Cauterização química, crioterapia ou excisão cirúrgica.
Leucoplasia oral pilosa	Epstein-Barr vírus	Placas esbranquiçadas na lateral da língua de difícil remoção.	Relacionada ao <i>status</i> imunológico. Ocorre com CD4 baixo.	Clínico.	Não é necessário. Resolve com a melhora da imunidade.



FIGURA 17.3
Herpes simples crônico em paciente com HIV.
Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

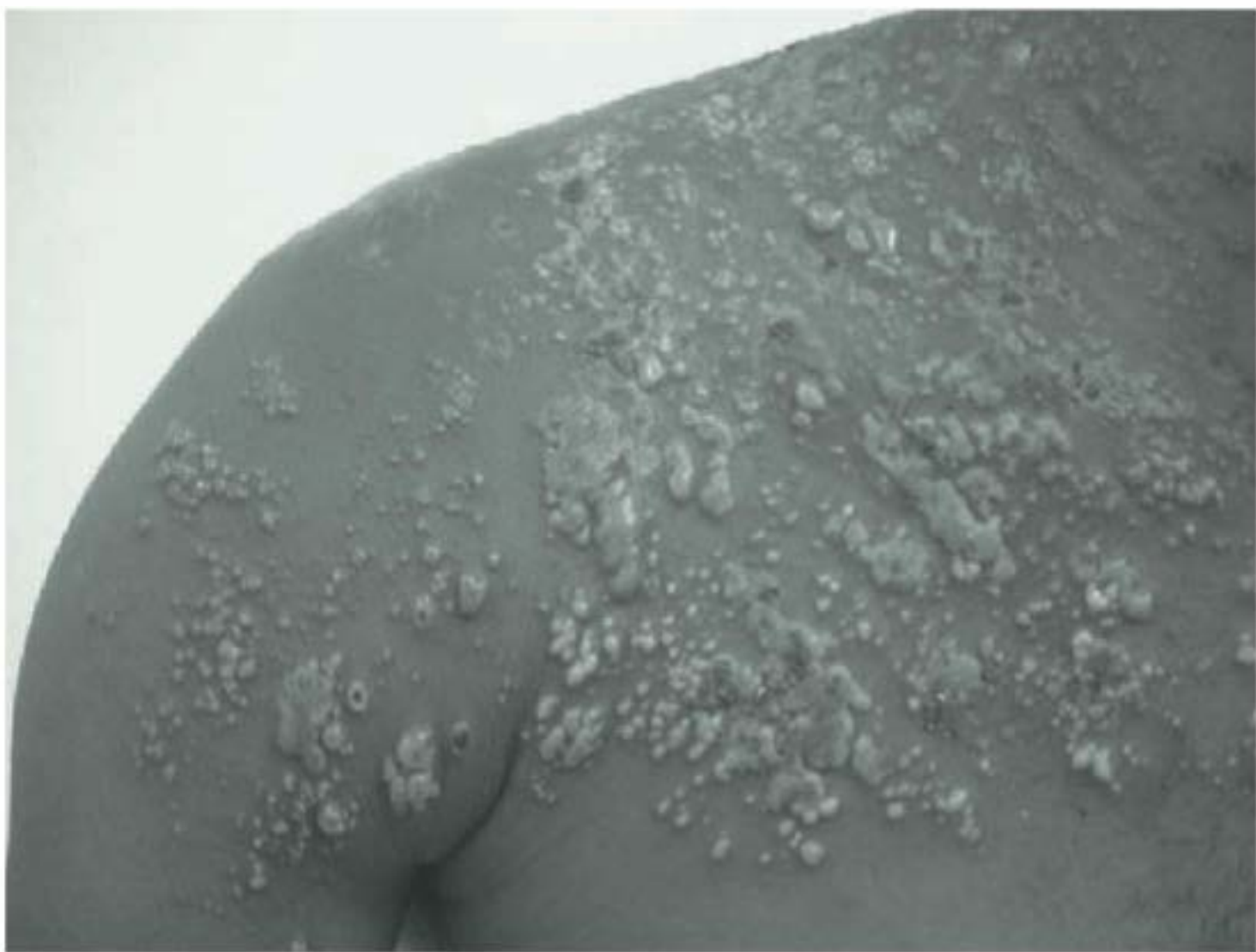


FIGURA 17.4
Herpes-zóster extenso em paciente com HIV.
Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).



FIGURA 17.5

Sífilis em paciente HIV-positivo.

Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Micobacteriose

A tuberculose é a micobacteriose mais frequente nesses pacientes, porém também podem haver outras micobactérias, principalmente nos pacientes com imunodeficiência avançada (CD4 menor do que 50 células/mm³). As lesões cutâneas apresentam-se de diversas formas (Fig. 17.6 A, B e C), como nódulos, placas verrucosas e úlceras. O diagnóstico pode ser feito com estudo histopatológico, bem como com pesquisa de BAAR e cultura. O tratamento é feito com poliquimioterapia convencional antituberculosa ou direcionada, no caso de outra micobactéria.

■ Fúngicas

Candidíase

A candidíase é a infecção fúngica mais comum em pacientes com HIV. Pode manifestar-se em qualquer fase da doença, sendo um marcador cutâneo precoce da infecção. Ela incide na cavidade oral, nas áreas intertriginosas, no sistema geniturinário, nas unhas e no tubo digestivo.

Geralmente, apresenta-se como placa esbranquiçada e não aderida na mucosa jugal, na língua ou no palato. O diagnóstico é clínico e pode ser confirmado com exame micológico direto e cultura. É importante fazer o diagnóstico diferencial com leucoplasia oral pilosa. O tratamento pode ser feito com antifúngicos tópicos ou sistêmicos, porém a recidiva é frequente se a imunodeficiência não for corrigida.

Dermatofitoses

A incidência de infecção por dermatófitos é bastante frequente nesses pacientes. Segundo alguns autores, em pacientes com HIV, a incidência pode variar entre 15 e 40%. Nesses indivíduos, a apresentação clínica pode ser a comum (placas descamativas, policíclicas, com bordas bem definidas e pruriginosas), ou podem ocorrer quadros extensos, de longo desenvolvimento. A suspeita clínica pode ser confirmada com exame micológico direto e cultura. A espécie mais comumente isolada é o *Tricophyton rubrum*. O tratamento é feito com antifúngicos tópicos ou sistêmicos.

Histoplasmose

As lesões cutâneas de histoplasmose desenvolvem-se em 10 a 17% dos pacientes com infecção sistêmica pelo *Histoplasma capsulatum*. O quadro cutâneo apresenta diversas formas, como máculas, pápulas, pústulas, úlceras e nódulos (Fig. 17.7). O acometimento da mucosa oral é frequente. O diagnóstico pode ser confirmado por meio de biópsia da pele e cultura, e o tratamento pode ser feito com anfotericina B ou outros antifúngicos sistêmicos.

Criptococose

A criptococose afeta pacientes que se encontram em fase avançada da infecção pelo HIV. Ela é causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, que se dissemina por via hematogênica geralmente a partir de um foco pulmonar. Na pele,

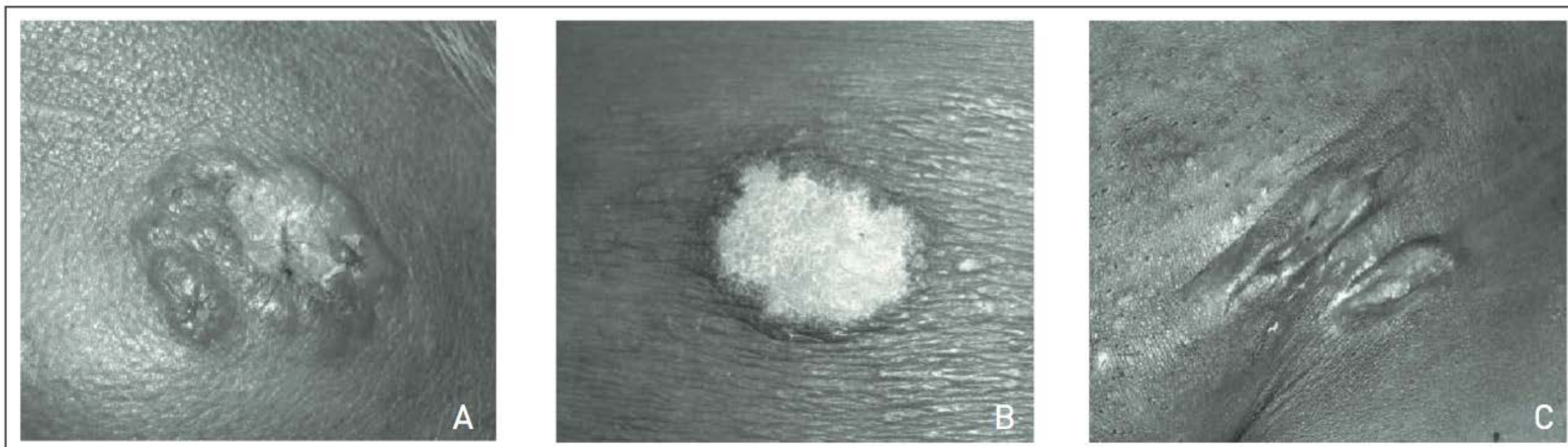


FIGURA 17.6

Diversas apresentações de tuberculose cutânea em uma mesma paciente portadora de HIV.

Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**FIGURA 17.7**

Histoplasmose disseminada com comprometimento cutâneo.
Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

manifesta-se a partir de pápulas cor da pele ou eritematosas, com umbilicação central, principalmente no rosto, assemelhando-se a lesões de molusco contagioso. Também foram observados nódulos, pústulas, abscessos e úlceras. O comprometimento do SNC é comum na doença disseminada. A confirmação diagnóstica é feita por meio de biópsia e cultura. A anfotericina B é a primeira escolha no tratamento.

Outras infecções fúngicas

Outras micoses sistêmicas, como a paracoccidioidomicose, a esporotricose e a pneumocistose, também podem apresentar acometimento cutâneo em pacientes com HIV. As características das lesões são diversas, e o diagnóstico deve ser confirmado por meio de biópsia e cultura.

■ Ectoparasitoses

Escabiose

Essa ectoparasitose, causada pelo *Sarcoptes scabiei*, é a infestação mais comum em pacientes com HIV. Pode manifestar-se de forma clássica, com lesões papulocrostosas nos espaços interdigitais, nas axilas, nas mamas, na virilha, na região periumbilical e nas nádegas. No entanto, em pacientes mais imunocomprometidos, a escabiose pode apresentar-se com lesões ceratóticas e crostosas, localizadas principalmente nas regiões interdigitais e palmoplantares, também podendo acometer locais como rosto, orelhas,

couro cabeludo e dorso. Essa apresentação é chamada de escabiose crostosa (Figs. 17.8 e 17.9), e as lesões são caracteristicamente infestadas por milhares de ácaros, sendo altamente contagiosa. O diagnóstico é clínico, mas pode ser confirmado por meio de curetagem da lesão e exame microscópico. O tratamento é o mesmo realizado em imunocompetentes (ivermectina oral, permetrina, monossulfiram e outros tópicos).

■ Dermatoses não infecciosas

Prurigo associado ao HIV

É considerada uma das dermatoses mais prevalentes entre os infectados pelo HIV, principalmente nas áreas tropicais e subtropicais. Sua etiologia não é conhecida, porém parece manifestar-se devido à hipersensibilidade

**FIGURA 17.8**

Escabiose crostosa em paciente com diagnóstico de HIV.
Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**FIGURA 17.9**

Escabiose crostosa.
Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

(p. ex., a picada de inseto) em um contexto de desarranjo imunológico. Clinicamente, apresenta-se como pápulas eritematosas ou hipercrômicas, bastante pruriginosas, localizadas nas extremidades, no tronco e na face (Fig. 17.10). Geralmente, as lesões são acompanhadas de escoriações e crostas. O diagnóstico é clínico, mas pode ser confirmado por exame histopatológico. O tratamento é feito com anti-histamínicos e corticoides tópicos, e também há melhora com a TARV.

Foliculite eosinofílica

Essa dermatose em geral afeta indivíduos com contagem de CD4 inferior a 200 células/mm³. A etiologia pode estar relacionada a uma reação exagerada à presença da *Malassezia* no folículo piloso. É caracterizada por pápulas eritematofoliculares e raras pústulas, localizadas na face, no tronco e nos braços, bastante pruriginosas, associadas geralmente a eosinofilia periférica. O diagnóstico é feito por biópsia, pois existem diversos diagnósticos diferenciais, como acne, rosácea e farmacodermias. O tratamento pode ser feito com anti-histamínicos e antifúngicos imidazólicos sistêmicos.

Psoríase

A incidência da psoríase parece ser a mesma, comparando-se a população geral aos indivíduos infectados pelo HIV. A doença pode desenvolver-se em qualquer estágio da infecção pelo HIV. No entanto, quadros abruptos, disseminados e agressivos (Fig. 17.11) podem ser a manifestação inicial da imunodepressão ocasionada pelo HIV. As lesões geralmente são placas eritematodescamativas localizadas nas áreas de extensão, como cotovelos e joelhos. O tratamento é o mesmo para imunodeprimidos e imunocompetentes, contudo agentes imunossupressivos, como metotrexato ou ciclosporina, devem ser evitados.



FIGURA 17.10

Prurigo associado ao HIV.

Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Dermatite seborreica

É uma dermatose comum na população, porém quadros com início abrupto e de difícil manejo terapêutico podem sinalizar a possibilidade de infecção pelo HIV. As lesões caracterizadas por eritema e descamação em áreas como glabella, sulco nasogeniano, couro cabeludo, regiões retroauricular e pré-esternal podem ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV. Episódios de intensificação da doença podem sugerir piora imunológica. O tratamento é feito com antifúngicos e corticoides tópicos.

Porfiria cutânea tarda

Os casos de porfiria cutânea tarda associada ao HIV em geral afetam homens entre 20 e 40 anos, apresentando-se como vesículas e bolhas em áreas fotoexpostas (dorso das mãos, antebraços), hipertricrose e *milia*. Há casos associados à coinfeção pelo vírus da hepatite C (HCV). O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia cutânea e pela fluorescência da urina à luz de Wood. O tratamento é feito evitando-se fatores desencadeantes, como o consumo de álcool e a exposição solar, bem como com o uso de antimaláricos em baixa dose e flebotomias.

Farmacodermias

As reações cutâneas a drogas são extremamente comuns em pacientes infectados pelo HIV. Isso ocorre devido ao grande número de medicamentos utilizados por esses pacientes, bem como devido às alterações imunológicas. Erupções morbiliformes são a apresentação mais frequente, porém também podem ocorrer vasculites, urticária, fotodermatites, eritrodermia esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. A medicação que mais ocasiona reações de farmacodermias é o sulfametoxazol-trimetoprim. O tratamento consiste na identificação e na retirada do fármaco causador da



FIGURA 17.11

Psoríase extensa em paciente com HIV.

Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

reação, bem como no uso de medidas gerais, como anti-histamínicos e corticoides tópicos.

■ Dermatoses neoplásicas

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia vascular, caracterizada por proliferação de células endoteliais, que costuma acometer preferencialmente indivíduos do sexo masculino que tiveram relação sexual com indivíduos do mesmo sexo. Não está relacionada ao grau de imunossupressão e pode ocorrer em qualquer fase da infecção pelo HIV. Sua agressividade é proporcional ao grau de deficiência imunológica. A etiologia do sarcoma está relacionada ao herpes-vírus tipo 8 (HHV-8). Clinicamente, as lesões apresentam-se na forma de máculas, pápulas, placas ou nódulos predominantemente violáceos, podendo manifestar-se em qualquer região do tegumento (Fig. 17.12). O acometimento mucoso é frequente. Quando as lesões afetam órgãos internos (principalmente os pulmões), podem haver complicações e, até mesmo, resultar em óbito do paciente. O tratamento pode ser feito com TARV, terapias locais ou com quimioterapia, dependendo do tipo de acometimento.

Linfoma

Os linfomas geralmente ocorrem em pacientes infectados pelo HIV quando há supressão imune significativa. Clinicamente, as lesões cutâneas apresentam-se na forma de pápulas róseas ou violáceas que frequentemente se tornam ulceradas. Os linfomas B, não Hodgkin, são os mais comuns em pacientes com Aids e são frequentemente associados ao Epstein-Barr vírus. Em pacientes com Aids, a média de idade de apresentação da doença é inferior, além de ocorrer maior acometimento extranodal, como no SNC e na pele. O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia com análise imuno-histoquímica.

Neoplasias epiteliais

A incidência das neoplasias epiteliais em pacientes com HIV é a mesma da população em geral. No entanto, as lesões apresentam um comportamento mais agressivo, com menor tempo de evolução. As neoplasias relacionadas à infecção pelo HIV não devem ser esquecidas nessa população, como a papulose bowenoide, o carcinoma epidermoide do colo do útero e do pênis e o carcinoma invasivo do ânus. O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia, e o tratamento consiste na exérese ou cauterização da lesão.

Diagnóstico diferencial

Algumas dermatoses estão relacionadas com o *status* imunológico do paciente, facilitando o diagnóstico diferencial. Sendo assim, apresentações intensificadas de

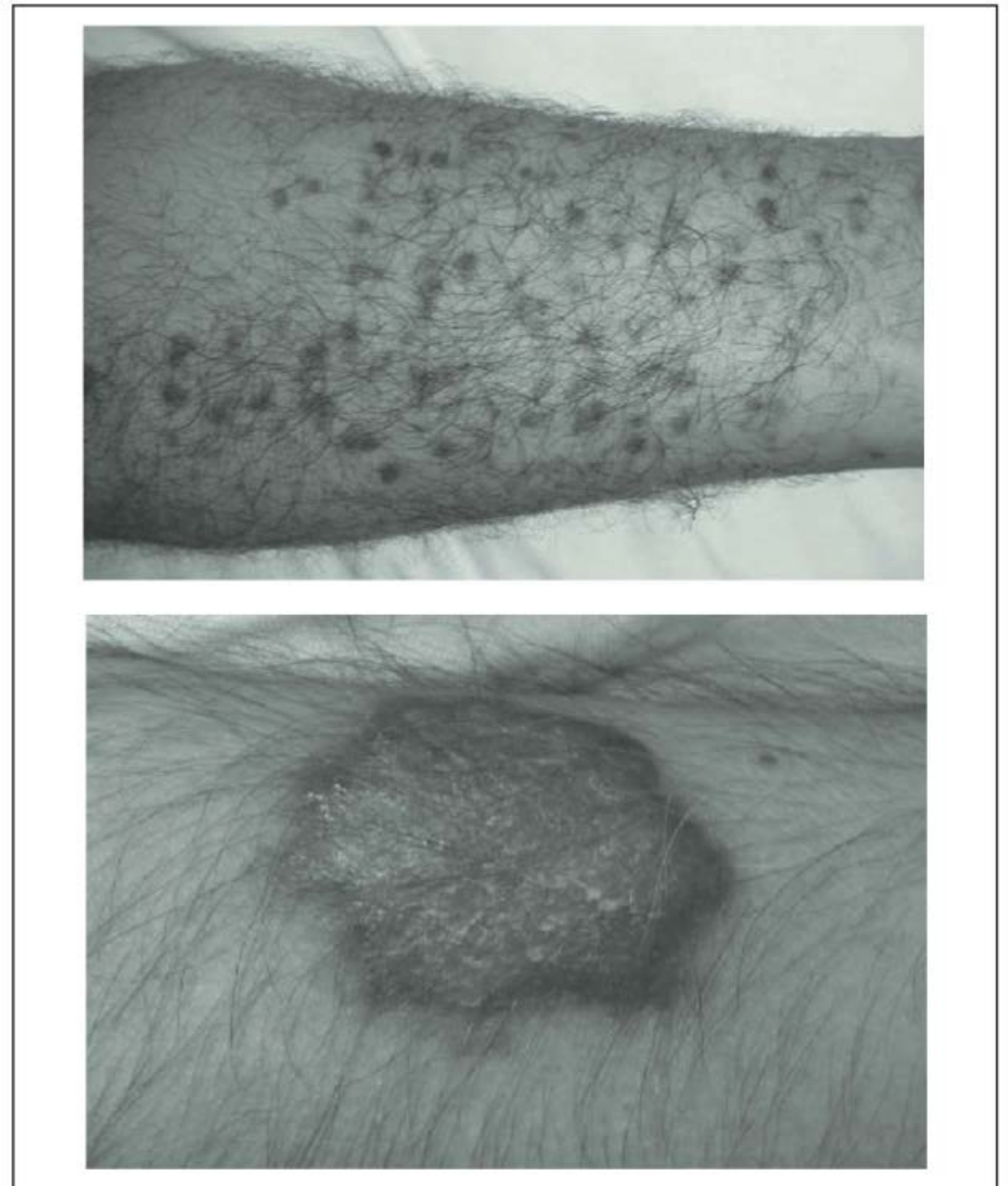


FIGURA 17.12

Duas apresentações do sarcoma de Kaposi em pacientes com diagnóstico de aids.

Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

diversas doenças dermatológicas podem gerar suspeição de baixas contagens de linfócitos CD4. No Quadro 17.1, estão listadas algumas dermatoses que afetam indivíduos com deficiência imunológica.

TRATAMENTO

O advento da TARV transformou o cenário clínico das doenças cutâneas que acometem os indivíduos infectados pelo HIV. Houve diminuição de doenças como candidíase, foliculite eosinofílica e micoses profundas. Paradoxalmente, algumas doenças, como herpes-zóster, micobacterioses e sarcoma de Kaposi, podem apresentar-se mais intensas após a instituição da TARV como manifestação da síndrome de reconstituição imunológica (Tab. 17.2).

CASO CLÍNICO COMENTADO

A histologia cutânea evidenciou proliferação de células fusiformes entremeadas por fendas vasculares e extravasamento de hemácias, compatível com diagnóstico de sarcoma de Kaposi. Na endoscopia digestiva, foram observados diversos

QUADRO 17.1 Dermatoses relacionadas à contagem de linfócitos CD4 menor que 200 cél/mm³

- Leucoplasia oral pilosa
- Angiomatose bacilar
- Micobacteriose atípica
- Criptococose
- Histoplasmose
- Folliculite eosinofílica
- Linfomas relacionados ao HIV

TABELA 17.2 Dermatoses que podem ser intensificadas pela síndrome de reconstituição imunológica

Dermatoses infecciosas	Dermatoses não infecciosas	Dermatoses neoplásicas
Herpes-zóster	Dermatite seborreica	Sarcoma de Kaposi
Micobacterioses	Psoríase	
Dermatofitoses	Folliculite eosinofílica	
Criptococose	Lúpus eritematoso	
	Sarcoidose	

nódulos enantematosos com ulceração central (Fig. 17.13) no esôfago, no estômago e no intestino delgado. Também foi repetida a contagem de CD4, que foi igual a 203 cél/mm³. A TARV foi mantida, e o paciente, encaminhado para avaliação oncológica com o intuito de iniciar quimioterapia. O sarcoma de Kaposi é uma das neoplasias malignas mais frequentemente observadas em pacientes com Aids. Há comprometimento gastrointestinal em mais de 50% dos pacientes com lesões cutâneas, principalmente naqueles com comprometimento da mucosa oral. No entanto, o quadro em geral é assintomático. Pode haver rápida progressão das lesões do sarcoma de Kaposi após início da TARV, podendo fazer parte da síndrome de reconstituição imunológica. O tratamento pode ser feito com TARV, porém, quando há comprometimento visceral de forma sintomática (principalmente pulmonar), opta-se por quimioterapia sistêmica.



FIGURA 17.13 Endoscopia com nódulo enantematoso ulcerado. Foto: Arquivo do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

LEITURAS RECOMENDADAS

Cedeno-Laurent F, Gómez-Flores M, Mendez N, Ancer-Rodríguez J, Bryant JL, Gaspari AA, et al. New insights into HIV-I-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc.* 2011;14:5.

Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(5):430-2.

Porras B, Costner M, Friedman-Kien AE, Cockerell CJ. Update on cutaneous manifestations of HIV infection. *Med Clin North Am.* 1998;82(5):1033-80.

Ramos e Silva M, Castro MCR. Mycobacterial infections. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors *Dermatology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2008. p. 1107-26.

Rodgers S, Leslie KS. Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(2):124-9.

Trope BM, Lenzi MER. Infecção pelo HIV. In: Ramos e Silva M, Castro MCR. *Fundamentos de dermatologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. p. 1003-27.

Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet.* 1996;348(9028):659-63.

Vanni T, Sprinz E, Machado MW, Santana RC, Fonseca BA, Schwartzmann G. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: current status and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(6):445-55.

Manifestações dermatológicas do lúpus eritematoso sistêmico

Ana Luisa Bittencourt Sampaio Jeunon Vargas

CASOS CLÍNICOS

A) Uma paciente do sexo feminino, 40 anos, procura auxílio no serviço de emergência por apresentar dor torácica e dispneia. Ela relata também cansaço progressivo com início há cerca de seis meses, e artralguas, afetando principalmente os joelhos, os punhos e as articulações metacarpofalângicas. Na realização do exame físico, apresenta-se descorada, hidratada, taquidispneica, com eritema simétrico nas pálpebras e regiões malares (Fig.18.1 A e B). Constata-se também frequência cardíaca de 100 bpm; frequência respiratória de 30 irpm; aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, sopro sistólico (2+/6) pancardíaco; aparelho respiratório: murmúrio vesicular reduzido bilateral, leve atrito pleural; abdome flácido, peristáltico, indolor. Em relação a membros, verifica-se pulsos periféricos preservados, edema mole, compressível (com cacifo) 1+/4 simétrico, acometendo pés e terço distal das pernas. Na cavidade oral, observa-se lesão ulcerada de 0,3 cm no palato. A partir da análise do hemograma, evidencia-se anemia normocítica e normocrômica, leucopenia (leucócitos: $3.500/\text{mm}^3$) e trombocitopenia (plaquetas: $100.000/\text{mm}^3$). Na telerradiografia de tórax da paciente, há hipotransparência na base direita, apagamento do seio costofrênico direito, sem desvio contralateral do mediastino (Fig. 18.2).

B) Uma paciente de 25 anos, em que foi feito diagnóstico prévio de lúpus eritematoso sistêmico com nefrite em tratamento, apresenta lesão em placa eritematosa, violácea e de contornos bem definidos no lábio superior, com início súbito há uma semana, associada a uma sensação de parestesia local. Relata outros episódios semelhantes que deixaram pigmentação pós-inflamatória no mesmo local (Fig. 18.3).

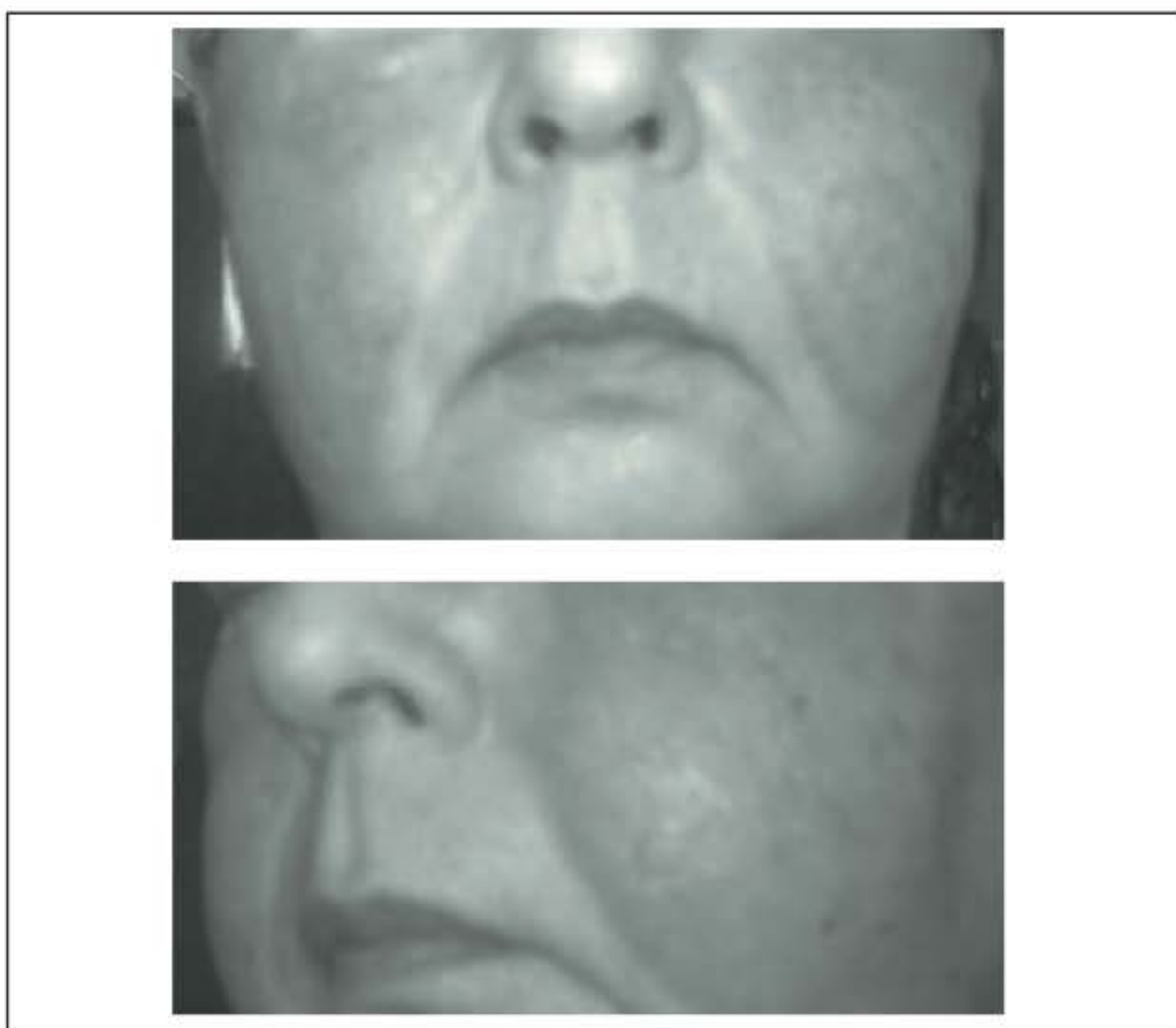
Realizou-se biópsia da lesão e, então, obteve-se laudo histopatológico de lúpus eritematoso.

C) Uma paciente do sexo feminino, 43 anos, apresenta lesões cutâneas em placas eritematosas e descamativas, um pouco infiltradas, assintomáticas, com início há três meses, na face e no colo (Figs. 18.4 e 18.5). Previamente hígida, exceto pelo tabagismo (carga tabágica de 60 maços/ano). Exames demonstraram autoanticorpos (FAN, anti-DNA dupla-hélice, anti-Sm, anti-Ro e anti-La) negativos, ausência de anemia e comprometimento renal.

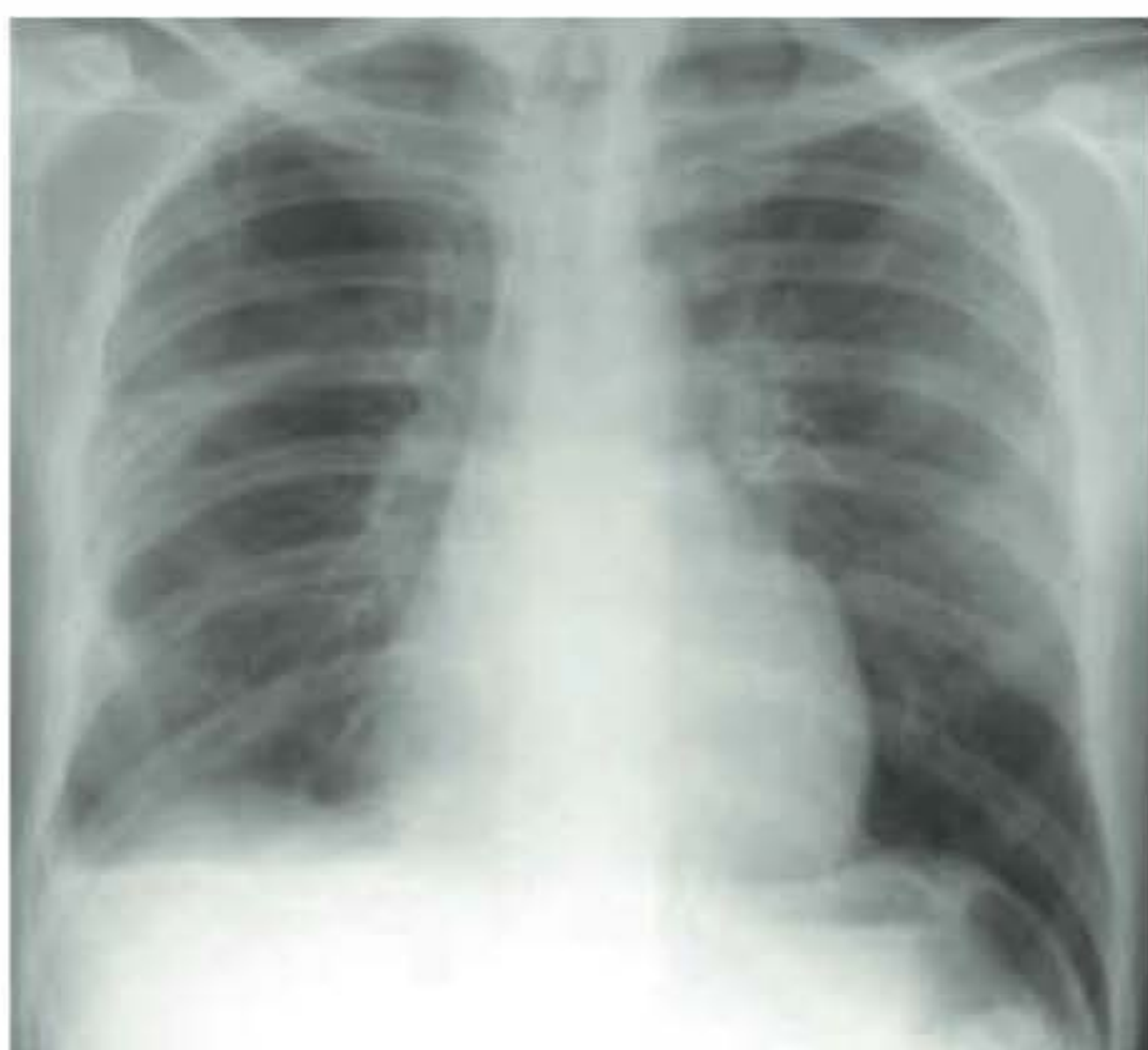
DEFINIÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença de etiologia indefinida que afeta múltiplos órgãos. No

LES, há formação de autoanticorpos que se ligam a antígenos circulantes ou a componentes celulares de órgãos específicos (deposição de imunocomplexos) e desencadeiam reação inflamatória local. Essa deposição

**FIGURA 18.1**

Erupção eritematosa poupando sulcos nasolabiais.

**FIGURA 18.2**

Raio X de tórax com hipotransparência na base direita, apagamento do seio costofrênico direito, sem desvio contralateral do mediastino.

**FIGURA 18.3**

Lesão eritematosa de limites bem definidos com leve escamação de perimeio.

**FIGURA 18.4**

Lesão eritematosa e descamativa pouco infiltrada na região frontal.

**FIGURA 18.5**

Lesão em placa eritematosa e descamativa no colo. A biópsia teve como laudo histopatológico lúpus eritematoso discoide.

de imunocomplexos pode ocorrer na pele, nos rins, nas articulações, nas serosas, no sistema nervoso central, podendo, até mesmo, acometer componentes do sangue periférico, determinando as diversas apresentações clínicas da doença.

O LES pode ser associado à suscetibilidade genética por meio da relação com a expressão aumentada de determinados genes do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC II), como, por exemplo, o HLA-DRB1, HLA-DR2 e HLA-DR3, entre outros.

Pode-se classificar o lúpus eritematoso da pele como lúpus eritematoso agudo, subagudo e crônico (Fig. 18.6). Indivíduos com lúpus cutâneo, podem ou não ter acometimento sistêmico, bem como pacientes com lúpus sistêmico podem ou não ter lesões cutâneas. Dependendo do tipo de lesão cutânea, há maior risco de desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico.

EPIDEMIOLOGIA

O LES é mais frequente em mulheres em idade fértil, com proporção de incidência de 6:1 em relação aos homens. A

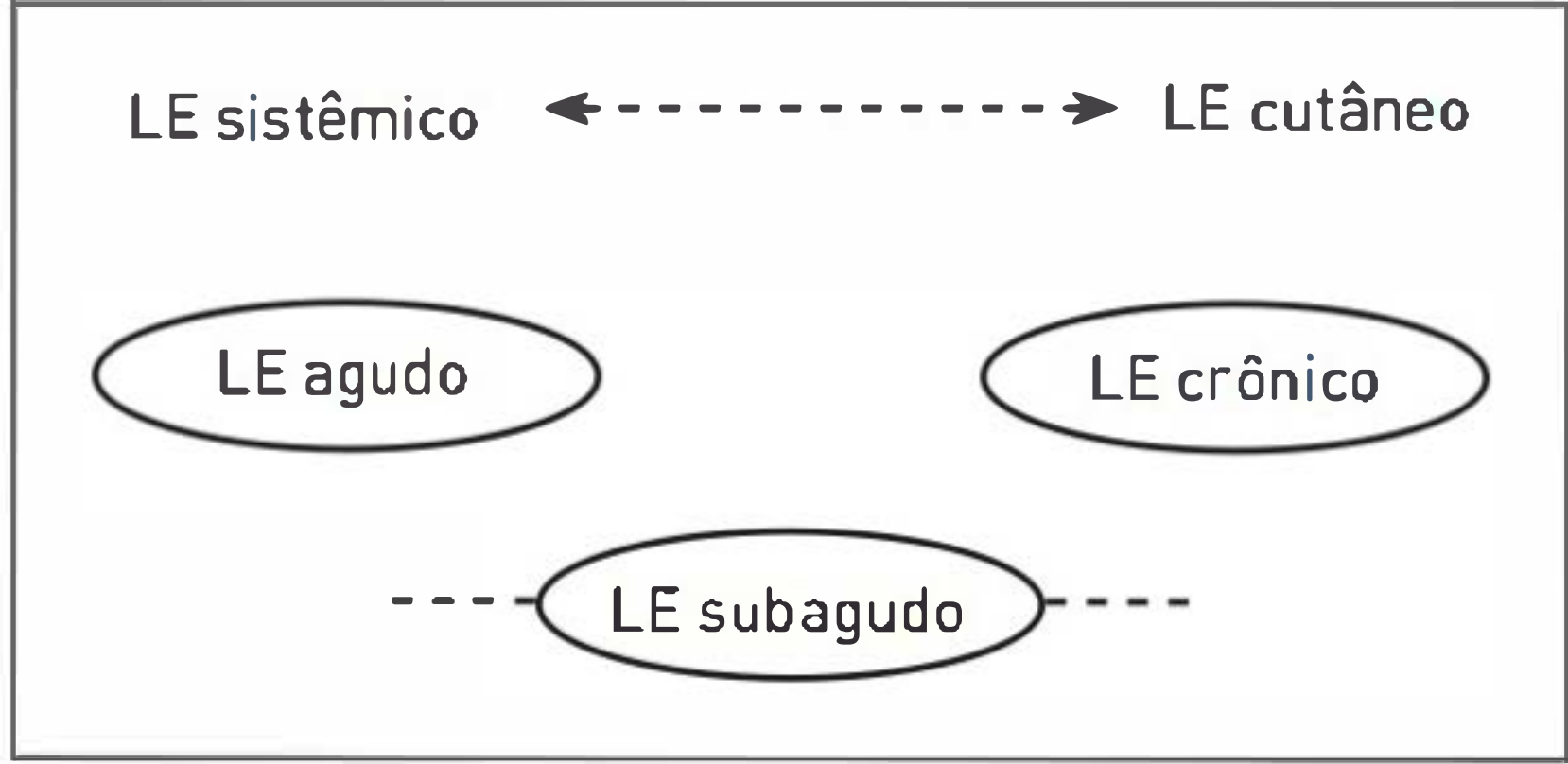


FIGURA 18.6
Esquema do espectro de lesões do LE cutâneo e sua relação com manifestações sistêmicas e cutâneas do lúpus.

ocorrência dessa doença em homens, crianças e idosos é rara, e há prevalência maior em indivíduos negros.

O LES tem prevalência de 1:3.500 na população geral do Reino Unido e de 1:415 nos Estados Unidos. Não há dados de prevalência apenas do lúpus cutâneo na população geral. Sabe-se que a proporção, entre os indivíduos com LES, é de três mulheres para cada homem com apenas lesões cutâneas. Entre as lesões cutâneas, a fotossensibilidade destaca-se com índice de 71% de prevalência, seguida da erupção cutânea, com 59%, alopecia, 58%, e erupção malar, 49%.

PATOGÊNESE

O LES é uma doença relacionada à produção de diversos autoanticorpos. Cada um destes é direcionado a um antígeno do próprio indivíduo, o que resulta em uma reação inflamatória espalhada pelos locais onde os imunocomplexos formados estão localizados ou por onde eles se depositam.

A presença do fator antinuclear (FAN) é critério diagnóstico para o LES e, embora não seja muito específico (seus títulos encontram-se elevados em outras collagenoses e em aproximadamente 10% dos indivíduos saudáveis), apresenta sensibilidade de 98% para a doença. De acordo com o padrão revelado pela imunofluorescência desse exame, é possível identificar o anticorpo envolvido (Tab. 18.1).

Quanto mais elevados os títulos deste, maior o risco de o indivíduo apresentar ou vir a desenvolver a doença.

Para o lúpus eritematoso (LE) cutâneo, o anti-Ro (SSA) tem relação com fotossensibilidade, LE cutâneo subagudo, LE neonatal (e bloqueio atrioventricular [BAV] congênito) e síndrome de Sjögren. O anti-La (SSB), quando presente, confere resistência ao desenvolvimento de nefrite lúpica e está relacionado à síndrome de Sjögren. O anti-Sm é o autoanticorpo mais específico para LES, porém está presente em apenas 30% dos indivíduos com a doença. Seus níveis não têm relação com atividade de doença. A anti-histona está relacionada ao lúpus induzido por drogas.

Fatores externos influenciam a expressão da doença, como a luz ultravioleta (LUV), e podem determinar seu desenvolvimento e sua exacerbação. Alguns medicamentos estão relacionados ao desenvolvimento do lúpus induzido por drogas (ver Quadros 18.1 e 18.2).

O tabagismo parece ter relação com algumas manifestações cutâneas do LES, com a expressão dos anticorpos anti-DNA dupla-hélice.

Por ser uma doença que afeta principalmente mulheres em idade fértil, existe a hipótese de associação dos hormônios femininos, ou do cromossomo X, à doença.

Autoanticorpos: em pacientes com doenças auto-imunes, os linfócitos B produzem anticorpos que têm a propriedade de reagir contra estruturas do próprio indivíduo. Estes podem ter afinidade por determinados elementos do núcleo ou da membrana plasmática celulares, ou, até mesmo, por substâncias circulantes, que são reconhecidas como antígenos e depositam-se, na forma de imunocomplexos, em diversos locais do organismo (p. ex., sistema nervoso central, pele, serosas, articulações, capilares, glomérulos, entre outros).

TABELA 18.1 Anticorpos e padrão do FAN na imunofluorescência (células Hep-2)	
Padrão FAN (Hep-2) Imunofluorescência	Anticorpo correspondente
Nuclear pontilhado (salpicado)	Anti-ENA – anti-Ro (SSA), La (SSB), RNP e anti-Sm
Nuclear grosso	Anti-Sm e RNP
Nuclear fino	Anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB)
Nuclear homogêneo	Anti-histona, anti-DNA ds
Misto (citoplasmático e nucleolar)	Anti-P

QUADRO 18.1 Medicamentos relacionados ao lúpus induzido por drogas	
<ul style="list-style-type: none">• Hidralazina• D-penicilamina• Procainamida• Isoniazida• Fenitoína• Clorpromazina• Metildopa• Quinidina• Interferon-α• Anti-TNFα	

QUADRO 18.2 Fatores de risco	
<ul style="list-style-type: none">• Pessoais: HLA, etnia, sexo → autoanticorpos• Ambientais: tabagismo, luz ultravioleta• Medicamentos	

SINAIS E SINTOMAS

O paciente com LES geralmente tem sintomas constitucionais (de doença crônica), que podem apresentar-se de forma insidiosa ou aguda, como febre baixa, fadiga e perda ponderal. Além desses, sintomas relacionados aos órgãos específicos afetados pela doença podem manifestar-se em qualquer fase dela e têm desenvolvimento caracterizado por períodos de remissões e exacerbações.

DIAGNÓSTICO

Ver Quadro 18.3.

QUADRO 18.3 Critérios diagnósticos de LES

- 1- Exantema malar
- 2- Lesão cutânea discoide
- 3- Fotossensibilidade
- 4- Úlceras orais
- 5- Artrite
- 6- Serosite
- 7- Alteração renal
- 8- Alteração neurológica
- 9- Alteração hematológica
- 10- Alteração imunológica
- 11- Anticorpo antinuclear

[Quatro ou mais critérios = LES (97% de sensibilidade e 98% de especificidade); 3 critérios = provável LES].

■ Lesões cutâneas

As lesões de pele em paciente com LES podem ser divididas em dois grupos: as manifestações específicas, nas quais a biópsia de pele apresenta lesões características de LE, e as não específicas, em que não há características histopatológicas da doença. As características histopatológicas do lúpus incluem alteração vacuolar da camada basal da epiderme, infiltração inflamatória linfocitária superficial e profunda, deposição de mucina, espessamento da membrana basal, atrofia da epiderme, dilatação dos infundíbulos foliculares com rolhas córneas e hiperqueratose.

Entre as manifestações específicas, ainda há a classificação das lesões em agudas, subagudas ou crônicas.

Lesões específicas

Lesões cutâneas agudas ■ Nesse caso, a lesão característica, presente em 80% dos casos, é a lesão eritematoescamativa ou maculopapular na região malar e nasal (em asa de borboleta ou vespertílio), que não afeta as regiões do sulco nasolabial e supralabial e piora com a fotoexposição (presença de anti-Ro) (ver Fig. 18.1). Pode ser dolorosa ou pruriginosa.

Também configura uma lesão de LE aguda qualquer lesão eritematosa com amplo espectro de apresentação (de acordo com a intensidade da fotoexposição) – desde lesões maculopapulares até bolhosas, simulando necrólise epidérmica tóxica. São denominadas lesões por fotossensibilidade, diretamente relacionadas à presença do anti-Ro (SSA) e inversamente à presença de anti-U1RNP, anti-Sm, anti-DNAs, anti-DNAs e anticardiolipinas. Ocorrem mais frequentemente em mulheres adultas (relação de 7:3), e cerca de 50% dos casos correspondem aos critérios de diagnóstico para LE sistêmico. As lesões predominam na área “V” do decote e nas superfícies extensoras dos braços, sendo rara sua ocorrência na face.

As úlceras orais são lesões ulceradas com base coberta por tecido de granulação e halo eritematoso. Localizam-se principalmente no palato, porém também nas mucosas jugal e gengival. A histopatologia dessas lesões é semelhante à do LE cutâneo, e elas estão relacionadas à atividade de doença.

Lesões cutâneas subagudas ■ Essas lesões caracterizam o LE subagudo e se apresentam sob a forma de lesões policíclicas, em um terço dos casos, ou papuloescamosas, semelhantes à psoríase, em dois terços dos casos. Ao regredirem, deixam hipo ou hiper pigmentação residual pós-inflamatória (Fig. 18.7).

A histopatologia da lesão subaguda indica características de LE, e, além disso, pode haver necrose de queratinócitos (principalmente se anti-Ro for positivo).

As lesões por fotossensibilidade anteriormente abordadas também podem ser classificadas como lesões subagudas.

LE cutâneo crônico ■ Nesse tipo de manifestação, as lesões típicas são eritematosas, infiltradas, arredondadas, com hiperqueratose central que, ao regredirem, deixam cicatriz atrófica – lesões discoides – e ocorrem princi-



FIGURA 18.7

LE subagudo. Lesões eritematoescamativas em áreas fotoexpostas.

palmente na face, nos pavilhões auriculares, no couro cabeludo e, mais raramente, na porção superior do tronco (Figs. 18.3, 18.4 e 18.5). Elas podem ou não surgir durante atividade do LE agudo, ou seja, podem ser manifestação isolada de LE, sem outras alterações cutâneas ou sistêmicas acompanhando-as. A incidência é maior em homens. Os pacientes com lesões discoides, além do segmento cefálico, têm maior risco de desenvolver LES. Existem relatos de desenvolvimento de carcinoma espinocelular sobre lesão de discoide (LED) (Fig. 18.8).

Há uma variante do LE discoide: o LE hipertrófico (ou verrucoso), em que a hiperqueratose é intensificada e as lesões estão situadas nas superfícies extensoras dos braços, do dorso e da face.

Outra lesão crônica é a paniculite lúpica ou LE profundo: a clínica é de um nódulo subcutâneo com ou sem lesão de LE discoide na superfície, localizado principalmente na face (região malar), nos braços, no tórax, nas nádegas e nas coxas, que regride, gerando atrofia da pele sobrejacente, porém pode ulcerar ou, raramente, desenvolver calcificação distrófica. Esse tipo de lesão é mais frequente em mulheres adultas.

Lúpus pérmio ■ Também denominado perniose do lúpus, o lúpus pérmio é caracterizado pela presença de placas eritematopurpúricas nos dedos dos pés, nos pés e também em outras áreas, como nariz, orelhas e joelhos, que pioram com o frio. Essas placas evoluem para lesões semelhantes às de lúpus discoide (Fig. 18.9).

Lúpus túmido ■ Manifesta-se por lesões de infiltração da pele, eritematosas, endurecidas e sem escamação. Elas são encontradas principalmente na face e no tronco e regredem sem deixar cicatriz (Fig. 18.10).

Lesões não específicas

Alopecia ■ Essa lesão ocorre sob as formas não cicatricial e cicatricial. Caracterizam a primeira forma eflúvio



FIGURA 18.8
LE discoide no dorso nasal e no lábio superior – carcinoma espinocelular sobre lesão de LED no lábio superior.



FIGURA 18.9
Lesões eritematosas e violáceas no 5º pododáctilo direito e lesões eritematosas nas polpas digitais dos outros pododáctilos.



FIGURA 18.10
Lúpus túmido – lesão infiltrada e eritematosa na face.

telógeno e lúpus *hair* (cabelos quebradiços, finos, curtos e encaracolados, com localização principalmente na linha de implantação dos cabelos, causados por um defeito na formação do fio). A alopecia regride com o controle do LE, porém os fios quebradiços do lúpus *hair* persistem. Na alopecia cicatricial, há lesões de lúpus cutâneo crônico discoide no couro cabeludo.

Vasculite ■ A presença de vasculite (mais comumente do tipo leucocitoclástica) no LE gera manifestações clínicas variáveis e que dependem da intensidade da inflamação, da profundidade, da localização e do calibre do vaso afetado. As lesões ocorrem com mais frequência nas extremidades dos membros inferiores ou em áreas de pressão ou trauma e podem ser máculas, pápulas, púrpuras, nódulos, bolhas hemorrágicas, crostas necróticas, úlcera e lesão ectimatoide. Também podem manifestar-se como nódulos de Osler (lesões nodulares endurecidas nas polpas digitais), lesões de Janeway (lesões eritematosas nas mãos) e hemorragias ou necrose nos capilares dos leitos ungueais (Fig. 18.11).



FIGURA 18.11

Lesões de Janeway em paciente com LE subagudo.

A vasculite urticariforme, também denominada vasculite urticariforme ou urticária vasculite, é uma vasculite que se manifesta clinicamente com lesões urticariformes que levam mais de 24 horas para desaparecer, associadas à sensação de ardência ou queimação local, e que, ao regredirem, deixam hiperpigmentação residual. Há associação de vasculite urticariforme em paciente com LES se presentes a hipocomplementenemia e o comprometimento renal.

Livedo reticular ■ Em paciente com LES, o livedo está geralmente relacionado à síndrome do anticorpo antifosfolipídico (SAF).

Fenômeno de Raynaud ■ Trata-se de uma alteração na coloração das extremidades, desencadeada pelo frio, de acordo com a seguinte sequência: palidez, cianose e eritema. Entre os pacientes com LE, 30% apresentam essa alteração, enquanto 2 a 10% dos pacientes com fenômeno de Raynaud têm LE.

Existem outras inúmeras lesões cutâneas inespecíficas que podem manifestar-se em pacientes com LE.

TRATAMENTO

O tratamento do LES tem como base evitar fatores desencadeantes de atividade da doença, como repouso, fotoproteção e medidas antitabagismo e farmacológicas.

Os antimaláricos são usados para controlar as manifestações cutâneas da doença e como poupadores de corticoides, uma vez que também podem reduzir a frequência e a intensidade das recidivas. Como exemplo, há o difosfato de cloroquina e a hidroxicloroquina. Entre os efeitos colaterais, pode-se citar a pigmentação cutânea e a toxicidade oftalmológica.

Os corticosteroides tópicos são de grande utilidade nas formas cutâneas do LE, devendo ser usados com cautela devido ao risco de desenvolvimento de efeitos colaterais, como atrofia cutânea e telangiectasia no local.

Os corticoides sistêmicos, sob forma oral ou intravenosa (como em pulsoterapia), podem ser usados em casos de manifestações graves, como vasculite, ou disseminadas do LE cutâneo. Estas frequentemente se associam a manifestações sistêmicas do LE.

Os imunossuppressores, como azatioprina, metotrexato e micofenolato de mofetil, são utilizados como poupadores de corticoides tanto na doença sistêmica quanto na forma cutânea grave do LE. O principal efeito colateral deles é a imunossupressão.

Utilizam-se os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para tratamento das manifestações do LES, como artralgia e artrite, serosites.

Entre as medicações usadas nas formas refratárias do LE cutâneo está a talidomida, usada para formas refratárias do lúpus discoide. Seus efeitos colaterais são sedação e neuropatia periférica. Devido ao risco de desenvolvimento de teratogenicidade, é estritamente proibido o uso dessa medicação em mulheres em idade fértil. Sais de ouro, clofazimina, imunoglobulina intravenosa e medicações biológicas, como o rituximabe, também são opções terapêuticas.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) Nesse caso, tem-se um quadro típico de LES com manifestações cutâneas (erupção cutânea de lúpus agudo e úlceras orais), hematológicas (anemia, leucopenia e trombocitopenia), articulares (artralgias), serosite (pleurite com derrame pleural) e provavelmente manifestação renal (edema). Deve-se realizar investigação para doença renal, inicialmente com dosagem sérica de ureia e creatinina, além de exame de urina (em busca de achados de glomerulopatia) e proteinúria na urina de 24 horas. Também se deve analisar o líquido pleural para diagnóstico (por meio de punção) e, se necessário, realizar a toracocentese para alívio da dispneia. O tratamento deve ser instituído rapidamente com medicações sistêmicas, como a corticoterapia, e, dependendo da presença e do tipo de acometimento renal, com outros medicamentos imunossuppressores. O tratamento subsequente com antimaláricos, corticoide oral e eventualmente outro imunossupressor será analisado de acordo com a evolução clínica do caso.

B) A paciente em questão apresenta diagnóstico prévio de LES, desenvolvendo, pela primeira vez, lesão cutânea. O tratamento deve ser instituído imediatamente com fotoproteção, antimaláricos e uso de corticoide tópico. Deve-se examinar a paciente frequentemente devido ao risco de o corticoide tópico causar atrofia da pele no local.

C) A paciente desse caso não é tão jovem e recebe diagnóstico por meio de biópsia de lesão de lúpus cutâneo

crônico do tipo discoide, sem outras manifestações que possibilitem diagnóstico de LES. A conduta indicada para ela é cessar o tabagismo e iniciar o uso de antimaláricos e corticoide tópico de forma parcimoniosa.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bohyer CM. Biologics on the horizon and newer uses of older biologics. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1042-3.

Castaño-Rodríguez N, Diaz-Gallo LM, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2008;7(4):322-30.

Freitas TP, Sampaio ALSB. Lupus eritematoso. In: Azulay L, Bonalumi A, Leal F. *Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 458-65.

Goodfield MJD, Jones SK, Veale DJ. The connective tissue diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 4th ed. Malden: Blackwell; 2004. v. 3, chapter 56.

Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(1):49-54.

Kuhn A, Bijl M. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(5):389-93.

Lee L. Lupus Erythematosus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2008. p. 561-73.

Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191-200.

Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in United States: results from the third health and nutrition examination survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(6):713-8.

Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):717-9.

Bohyer CM. Biologics on the horizon and newer uses of older biologics. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1042-3.

Alterações dermatológicas e síndromes paraneoplásicas

Luna Azulay-Abulafia

Larissa Hanauer de Moura

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 24 anos, pardo, estudante, relatou aumento de gânglios, dolorosos à palpação, na região inguinal esquerda. Também observou vermelhidão nos olhos e lesões na boca, que, em aproximadamente um mês, acometeram toda a cavidade oral e os lábios. Alguns dias depois, notou feridas indolores na glândula que, gradativamente, aumentaram de tamanho.

Ao realizar exame físico, observou-se que o paciente está emagrecido e o seu estado geral é regular.

Em relação ao exame dermatológico, foi possível constatar presença de eritema conjuntival bilateralmente, lesões erosadas na mucosa bucal, no dorso da língua, nos lábios, na glândula, no ânus, além de lesões tipo eritema multiforme na região palmar (Figs. 19.1 e 19.2).

O paciente foi internado para investigação diagnóstica. Foram realizados radiografia de tórax, biópsia de duas lesões: uma da pele e outra da mucosa bucal e imunofluorescência indireta.

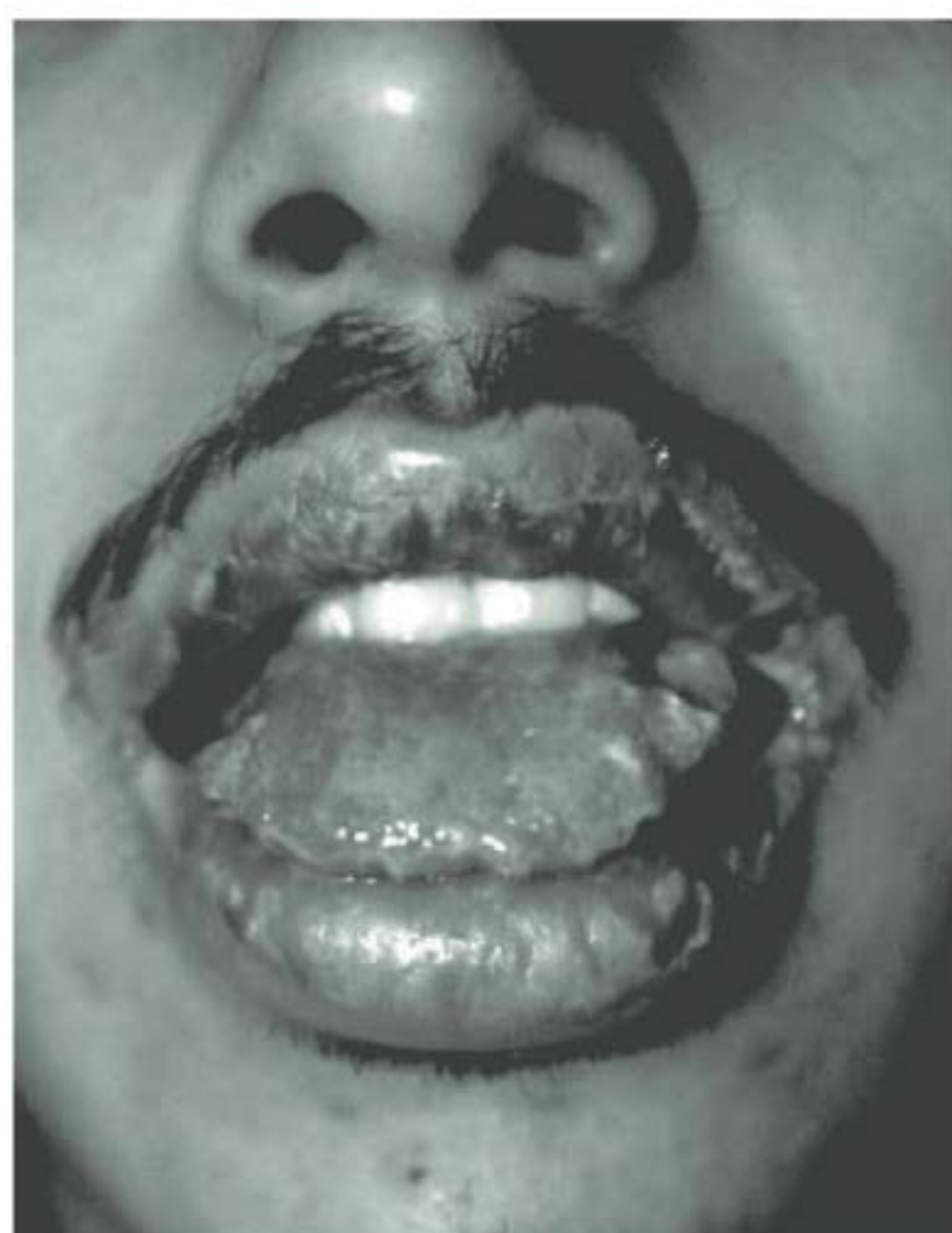


FIGURA 19.1

Lesões exulceradas nos lábios e no dorso da língua.



FIGURA 19.2

Lesões tipo eritema multiforme na região palmar.

DEFINIÇÃO

As dermatoses paraneoplásicas constituem um grande e diversificado grupo de manifestações mucocutâneas associadas à malignidade interna. Estas podem preceder, ser concomitantes ou suceder o diagnóstico da neoplasia.

O diagnóstico das dermatoses paraneoplásicas é bastante significativo, uma vez que podem representar manifestação inicial, sugerindo a presença de tumor e, com isso, permitindo diagnóstico precoce e tratamento mais efetivo. Além disso, elas desenvolvem-se paralelamente ao tumor subjacente, isto é, o tratamento eficaz da malignidade é, em geral, acompanhado de melhora ou de regressão das manifestações paraneoplásicas. Ao contrário, a recidiva do tumor pode ser diagnosticada pelo recrudescimento das dermatoses paraneoplásicas.

A etiologia da maioria dessas síndromes permanece desconhecida. Embora pouco compreendida, sua patogênese inclui a produção de proteínas, anticorpos ou hormônios que interagem com mediadores próprios do hospedeiro.

Síndrome paraneoplásica

Termo que designa efeitos remotos de uma neoplasia que não podem ser explicados pela invasão direta do tumor (efeito local de crescimento) ou pela existência de metástases. Os achados clínicos e/ou laboratoriais resultam de alterações endócrinas, hematológicas, neuromusculares, dermatológicas, entre outras. As manifestações inespecíficas, como perda de peso, febre e caquexia, podem ser consideradas paraneoplásicas, uma vez que decorrem da produção de fatores específicos tumorais (p. ex., fator de necrose tumoral [TNF ou caquexina]).

Para ser considerada uma síndrome paraneoplásica, os seguintes critérios devem ser preenchidos:

1. Proximidade temporal entre o surgimento da dermatose e o da neoplasia.
2. Evolução paralela das duas condições (neoplasia e paraneoplasia).

EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 7 a 15% dos pacientes oncológicos apresentarão dermatoses paraneoplásicas no curso de sua doença. Algumas dermatoses estão quase sempre associadas a neoplasias específicas, como, por exemplo, a doença de Bazex ou o *erythema gyratum repens*. No entanto, outras são

mais comumente relacionadas a condições benignas, o que torna difícil estabelecer a relação entre a dermatose e a malignidade. Um exemplo disso é a acantose nigricante, observada em associação a condições benignas, como obesidade ou diabetes melito, em até 80% dos casos e, apenas em uma minoria das vezes, está associada principalmente a tumores do trato gastrointestinal.

SINAIS E SINTOMAS

As neoplasias internas podem estar associadas a inúmeras dermatoses. As manifestações cutâneas podem levar a um alto grau de suspeição de malignidade. Dessa maneira, tem-se o grupo considerado das **dermatoses essencialmente paraneoplásicas** (Quadro 19.1), que incluem acroceratose paraneoplásica (doença de Bazex), eritema necrolítico migratório, *erythema gyratum repens*, hipertricrose lanuginosa adquirida, ictiose adquirida, palma em tripa (acantose palmar), paquidermoperiostose, pênfigo paraneoplásico, sinal de Leser-Trélat, síndrome de Howel-Evans-Clark e tromboflebite migratória superficial (sinal de Trousseau).

Outras alterações cutâneas podem ocasionalmente estar relacionadas a neoplasias internas, como, por exemplo, acantose nigricante, baqueteamento digital, dermatomiosite, eritema anular centrífugo, eritrodermia, pioderma gangrenoso, pitiríase rotunda, prurido e síndrome de Sweet. Nesses casos, as alterações cutâneas devem ser analisadas no contexto do quadro clínico do paciente (idade, comorbidades, perda de peso, caquexia, sinais e sintomas em outros órgãos) e dos exames complementares (anemia, alterações hepática e renal, raio X de tórax, ultrassonografia de abdome e exames específicos).

A Tabela 19.1 aborda, por ordem alfabética, as principais dermatoses associadas a neoplasias.

DIAGNÓSTICO

Em casos de manifestações sugestivas de dermatose paraneoplásica, a avaliação e o rastreamento do paciente devem ser

QUADRO 19.1 Dermatoses essencialmente paraneoplásicas

- Acroceratose paraneoplásica (doença de Bazex)
- Eritema necrolítico migratório
- *Erythema gyratum repens*
- Hipertricrose lanuginosa adquirida
- Ictiose adquirida
- Palma em tripa (acantose palmar)
- Paquidermoperiostose
- Pênfigo paraneoplásico
- Sinal de Leser-Trélat
- Síndrome de Howel-Evans-Clark
- Tromboflebite migratória superficial (sinal de Trousseau)

TABELA 19.1 Dermatoses paraneoplásicas: manifestações cutâneas e neoplasias associadas

Dermatose paraneoplásica	Manifestações cutâneas	Neoplasias associadas
Acantose nigricante (AN)	<p>Espessamento aveludado e hiperpigmentado das flexuras. Pode também apresentar localização periorifical. Início e curso rápidos são indicadores de malignidade (Fig. 19.3).</p> <p>Dos casos de AN, 25% está associado à palma em tripa.</p>	Entre os casos, 90% estão associados a neoplasias do trato gastrointestinal, especialmente adenocarcinoma gástrico.
Acroceratose paraneoplásica (doença de Bazex)	<p>Lesões psoriasiformes simétricas, localizadas nas extremidades, incluindo nariz, orelhas e dedos, acompanhadas de distrofia ungueal e onicólise. Pode-se observar ceratodermia palmo-plantar em casos crônicos.</p>	Entre os casos, 90% estão associados a carcinoma espinocelular do trato aerodigestivo superior (orofaringe, laringe e esôfago).
Baqueteamento digital (ou <i>clubbing</i> ungueal)	<p>Aumento focal do tecido conectivo das falanges terminais, principalmente da superfície dorsal, com aumento da convexidade da lâmina ungueal (unhas em baquete de tambor). Comumente associado a osteoartropatia hipertrófica.</p>	Entre os casos, 80% estão associados a câncer de pulmão, principalmente carcinoma broncogênico. Pode associar-se também a sarcoma metastático de pulmão e mesotelioma.
Dermatomiosite	<p>Quadro cutâneo caracterizado por fotossensibilidade marcante, heliótropo (eritema e edema periorbital), hipertrofia e telangiectasias da cutícula e pápulas eritematosas sobre as articulações (pápulas de Gottron), acompanhado de miopatia proximal com aumento da creatinofosfoquinase (CPK).</p>	A dermatomiosite está muito mais relacionada à neoplasia do que a polimiosite. É importante o acompanhamento clínico e laboratorial do paciente com dermatomiosite por, no mínimo, três anos após o diagnóstico da colagenose para excluir malignidade interna, principalmente em adultos com mais de 40 anos. As neoplasias mais comumente associadas são os cânceres de mama ou ginecológicos (ovário) na mulher e carcinoma pulmonar ou do trato gastrointestinal no homem.
Eritema anular centrífugo	<p>Lesões eritematosas, anulares, assimétricas de crescimento centrífugo, com bordas levemente edematosas e descamativas.</p>	Pode estar associado a mieloma múltiplo, carcinoma broncogênico, de ovário e de próstata.
Eritema necrolítico migratório	<p>Inicialmente, há máculas eritematosas circinadas que se tornam uma erupção vesicobolhosa sobre base eritematosa, com predileção pelas áreas flexurais. Aspecto psoriasiforme também é descrito. Pode ser acompanhado de glossite dolorosa, queilite angular, anemia e perda de peso.</p>	Entre os casos, 80% estão associados a tumor das células alfa-pancreáticas – síndrome do glucagonoma (hiperglicemia, perda de peso e diarreia são achados frequentes da síndrome).
Eritrodermia	<p>Eritema e descamação generalizados da pele (cerca de 90% da superfície corporal), comumente acompanhados de adenopatia, hipotermia e hipoproteinemia. Pode representar a evolução de uma dermatose benigna, como psoríase ou dermatite atópica, ou, em 20% dos casos, representar fase avançada de linfoma cutâneo de células T (micose fungoide) ou síndrome de Sézary.</p>	Poder sugerir fase avançada de inúmeras neoplasias, como câncer de mama, pulmão, fígado e outros.
<i>Erythema gyratum repens</i>	<p>Erupção eritematopruriginosa com descamação periférica que migra, produzindo aspecto de veios de madeira no tronco. Aproximadamente 80% dos casos estão associados a neoplasia (Fig. 19.4).</p>	Associado a carcinoma broncogênico – em 40% dos casos, de mama e esôfago.
Hipertricose lanuginosa adquirida	<p>Surgimento de pelos lanugos (finos e despigmentados) na face, podendo apresentar disseminação craniocaudal. Achados clínicos associados incluem glossite, hipertrofia das papilas linguais e alteração do paladar.</p>	Entre os casos, 73% ocorrem em mulheres, especialmente nas com neoplasias colorretal, de pulmão e de mama. Nos homens, os tumores mais comuns são o colorretal e o pulmonar.

(Continua)

TABELA 19.1 Dermatoses paraneoplásicas: manifestações cutâneas e neoplasias associadas (continuação)

Ictiose adquirida	Escamas poligonais localizadas principalmente nas pernas e nos braços. As superfícies flexoras são poupadas (Fig. 19.5).	Doença de Hodgkin representa 70 a 80% dos casos de neoplasia associada. Outros tumores incluem mieloma múltiplo, linfoma cutâneo, tumores sólidos de mama, pulmão, ovário e sarcoma de Kaposi.
Palma em tripa (acantose palmar)	Espessamento aveludado, principalmente da região palmar, acompanhado de aumento pronunciado das linhas e dos sulcos palmoplantares, conferindo aspecto de tripa ou favo de mel (Fig. 19.6). Sua presença indica prognóstico ruim. 77% dos casos acompanha-se de AN.	Quando é um achado isolado, o tumor de ocorrência mais frequente é o carcinoma pulmonar, correspondendo a 53% dos casos.Quando associado à AN, o tumor mais comum é o adenocarcinoma gástrico em 35% dos casos.
Paquidermoperiostose	Aumento acentuado das pregas cutâneas, formando circunvoluções, especialmente na cabeça. Pode estar associada a baqueteamento digital.	Carcinoma broncogênico.
Pênfigo paraneoplásico (PNP)	Doença vesicobolhosa caracterizada pelo intenso e doloroso comprometimento mucoso, especialmente das mucosas oral, conjuntiva e genital. Pode apresentar lesões eritema multiforme-símile, erupção liquenoide e lesões bolhosas no tronco e nos membros. Confere prognóstico ruim aos pacientes, que, geralmente, morrem por insuficiência respiratória.	Associado a doença de Hodgkin em 42% dos casos; leucemia linfocítica crônica, em 29%; tumor de Castleman, em 10%; e timoma, em 6%. Nas crianças, a neoplasia mais comumente observada é o tumor de Castleman.
Pioderma gangrenoso	Dermatose neutrofílica inicialmente caracterizada por lesões pustulosas que, de forma rápida, coalescem e ulceram, deixando lesão ulcerada de bordas descoladas com tendência a crescimento rápido. Ao regredir, deixam cicatriz atrófica com típico aspecto cribriforme. As formas bolhosas e atípicas podem correlacionar-se com neoplasias.	Mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda, neoplasias geniturinárias, de mama, pulmão, tumores carcinoides e outros.
Pitiríase rotunda	Distúrbio raro caracterizada por múltiplas placas ictiosiformes, circulares, bem demarcadas, hiper ou hipocrômicas, sem sinais inflamatórios ou prurido. Ocorre tipicamente no tronco. Pode ser associada a doenças benignas, como tuberculose e hanseníase, mas também a neoplasias.	Carcinoma hepatocelular, de estômago, esôfago, próstata, leucemia linfocítica crônica e mieloma múltiplo.
Prurido	Não apresenta lesões cutâneas primárias. No entanto, os pacientes podem apresentar escoriações secundárias à coçadura crônica.	Entre os casos de prurido paraneoplásico, 25% estão associados à doença de Hodgkin. Outras neoplasias que podem ter o prurido como sintoma: carcinoma de mama, síndrome carcinoide, linfoma cutâneo de células T e tumores do trato gastrointestinal. O prurido da policitemia vera caracteristicamente inicia-se após o banho (prurido aquagênico).
Sinal de Leser-Trélat	Surgimento abrupto de múltiplas ceratoses seborreicas que aumentam rapidamente de tamanho e número. O prurido pode estar presente. Entre os pacientes, 20% apresentam também acantose nigricante (Fig. 19.7).	Associado a adenocarcinomas, especialmente de estômago, colo do intestino e mama. Em 20% dos casos, esse sinal acompanha doenças linfoproliferativas.
Síndrome de Howel-Evans-Clark	Doença com herança autossômica dominante, caracterizada por ceratoderma palmoplantar localizada (tilose), leucoceratose oral e neoplasia esofagiana em aproximadamente 100% dos casos.	Carcinoma de esôfago.

(Continua)

TABELA 19.1 Dermatoses paraneoplásicas: manifestações cutâneas e neoplasias associadas (continuação)

Síndrome de Sweet	Placas eritematoedematosas, principalmente no tronco e nos membros superiores, acompanhadas de febre e neutrofilia. A forma paraneoplásica afeta indivíduos idosos e pode apresentar lesões mucosas, além de lesões cutâneas vesicobolhosas (Fig. 19.8).	Aproximadamente 20% dos casos dessa síndrome estão associados a malignidade interna, especialmente distúrbios hematológicos, como leucemia mieloide aguda.
Tromboflebite migratória superficial (sinal de Trousseau)	Episódios recorrentes de flebite nos vasos superficiais caracterizados por nódulos dolorosos seguindo o trajeto venoso (Fig. 19.9).	A principal associação é a neoplasia pancreática. Outros tumores descritos incluem carcinoma de pulmão, trato gastrointestinal, bexiga e linfomas.



FIGURA 19.3
Acanthose nigricante. Aspecto aveludado e hiperpigmentado das flexuras.



FIGURA 19.4
Erythema gyratum repens. Lesões eritematosas migratórias com descamação periférica, produzindo aspecto de veios de madeira.

direcionados aos tumores mais comumente associados. É importante lembrar que as paraneoplasias podem preceder em anos o diagnóstico de malignidade, sendo aconselhável o acompanhamento periódico desses pacientes.



FIGURA 19.5
Ictiose adquirida. Escamas poligonais localizadas nas pernas.



FIGURA 19.6
Palma em tripa. Espessamento aveludado da região palmar e aumento pronunciado das linhas e dos sulcos palmoplantares.

A investigação deve incluir exame físico minucioso, com avaliação de cadeias ganglionares, palpação das mamas, exame ginecológico e de próstata. Além disso, devem ser solicitados exames laboratoriais pertinentes



FIGURA 19.7

Sinal de Leser-Trélat. Surgimento abrupto de múltiplas ceratoses seborreicas.



FIGURA 19.8

Síndrome de Sweet. Placas eritematoedematosas com aspecto de pseudovesiculação e vesículas verdadeiras.

e, se necessário, exames de imagem. Quando possível, a biópsia de pele deve ser realizada.

TRATAMENTO

O tratamento das síndromes paraneoplásicas depende do manejo da neoplasia subjacente. Isso porque, por definição, as duas entidades seguem cursos paralelos e, em muitos casos, a melhora ou a cura do tumor ocasiona regressão da dermatose associada. Assim, faz-se necessário o encaminhamento do paciente ao oncologista clínico para tratamento do tumor.

No entanto, quando apenas o tratamento paliativo do tumor é possível ou quando a síndrome paraneoplásica



FIGURA 19.9

Tromboflebite migratória superficial. Sinal de Trousseau.

não regride, podem-se tentar abordagem terapêutica sintomática para as dermatoses. Nos quadros ictiosiformes e de espessamento cutâneo (palma em tripa e acantose nigricante), podem-se usar emolientes (ureia, lactato de amônio) e ceratolíticos (ácido salicílico) para proporcionar conforto ao paciente. O prurido paraneoplásico responde pobremente aos anti-histamínicos sedativos (hidroxizina, dexclorfeniramina), por isso, além de medicamentos tópicos, como calamina, pode-se incluir, no tratamento, antagonistas opioides (naltrexona), colestiramina, ondansetron ou corticosteroide. Nos casos de *erythema gyratum repens* e nos de eritema anular centrífugo, podem ser usados corticosteroides tópicos com resposta variável.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A radiografia de tórax evidenciou massa mediastinal esquerda; o exame histopatológico da lesão exulcerada da mucosa bucal, necrose da epiderme e infiltrado inflamatório misto na derme; enquanto a análise de lesão na face volar do quirodátilo esquerdo, acantólise suprabasal. A imunofluorescência indireta do soro do paciente realizada em bexiga de rato foi positiva para IgG. O paciente foi encaminhado ao serviço de oncologia, sendo submetido à cirurgia torácica com exérese completa da massa, cujo exame histopatológico foi de timoma benigno.

Com o diagnóstico de timoma benigno, associado a quadro clínico, histopatológico e positividade da imunofluorescência indireta na bexiga do rato, o diagnóstico conclusivo foi de **pênfigo paraneoplásico** associado a timoma. O caso clínico descrito correspondeu aos critérios 1, 2, 3 e 6 descritos por Joly e colaboradores¹ (ver Quadro 19.2).

QUADRO 19.2 Critérios diagnósticos do pêfigo paraneoplásico

Joly e colaboradores¹ publicaram um artigo com 22 pacientes de pêfigo paraneoplásico, propondo sete critérios diagnósticos. O paciente deve corresponder a pelo menos quatro dos seguintes critérios:

- 1) Associação com neoplasia.
- 2) Associação de lesões cutâneas tipo pêfigo vulgar, eritema multiforme e/ou penfigoide bolhoso.
- 3) Associação histológica de acantólise suprabasal, necrose de ceratinócitos e/ou dermatite vacuolar de interface.
- 4) Imunofluorescência direta mostrando depósitos de IgG e/ou C3 na superfície dos ceratinócitos e na zona da membrana basal.
- 5) Anticorpos circulantes que, na imunofluorescência indireta, se ligam à superfície dos ceratinócitos e à zona da membrana basal de pele humana normal.
- 6) Positividade da imunofluorescência indireta, realizada com soro do paciente, usando como substrato a bexiga de rato.
- 7) Reconhecimento de pelo menos uma das seguintes faixas no *immunoblot*: 250 kd, 230 kd, 210 kd e 190 kd.

Mesmo após a cirurgia com exérese total da massa torácica, o paciente permaneceu com lesões cutaneomucosas, sendo necessária a corticoterapia oral com prednisona, 1 mg/kg/dia, com melhora progressiva das lesões.

O pêfigo paraneoplásico (PNP) é uma bulose caracterizada pelo polimorfismo de lesões. A manifestação mais frequente é a estomatite erosiva, na qual erosões e ulcerações dolorosas são recobertas por crostas hemáticas nos lábios, na gengiva e na língua, estendendo-se para a faringe. Outras mucosas também podem estar envolvidas, como, por exemplo, a conjuntiva e a região anogenital. As manifestações cutâneas podem apresentar-se como lesões semelhantes ao pêfigo vulgar, eritema multiforme, líquen plano, síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica. O envolvimento das extremidades, incluindo paroníquia, é um achado frequente.

O quadro inicia-se geralmente após os 60 anos de idade, sem predisposição por sexo. As neoplasias mais comumente associadas são doença de Hodgkin, leucemia linfocítica crônica e doença de Castleman. Menos frequentemente são observados timoma, sarcoma retroperitoneal e doença de Waldenström. Em dois terços dos pacientes, a neoplasia é reconhecida antes do desenvolvimento do pêfigo e, em um terço dos casos, a bulose precede a existência da malignidade.

A etiopatogenia do PNP é incerta. No entanto, existem diversas hipóteses: autoanticorpos produzidos contra antígenos do tumor apresentariam reação cruzada

contra antígenos epiteliais; produção de anticorpos pelo tumor que reagiriam contra os antígenos epiteliais; e produção de citocinas pelo tumor que levariam à desregulação imune.

O diagnóstico é feito por meio do exame histopatológico e da imunofluorescência direta e indireta. Os antígenos do PNP são proteínas citoplasmáticas da família das plaquinas, principalmente periplaquina e envoplaquina. O diagnóstico diferencial é feito com pêfigo vulgar, penfigoide bolhoso, penfigoide de mucosas, líquen plano e eritema multiforme.

O prognóstico do PNP está relacionado à neoplasia associada, tendo como estimativa um índice de 90% de morte dos pacientes entre um mês e dois anos após o diagnóstico, sendo a insuficiência respiratória um evento terminal comum.

O PNP responde pouco ao tratamento, podendo ser utilizados corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida e plasmáfereze.

REFERÊNCIA

1. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):619-26.

LEITURAS RECOMENDADAS

Azulay DR, Azulay RD, Azulay-Abulafia L. Sinais malignos na pele versus síndromes paraneoplásicas cutâneas: revisão. *An Bras Dermatol*. 2000;75(5):621-30.

Azulay L, Azulay MM, Azulay DR. Manifestações cutâneas reveladoras de neoplasia. In: Azulay RD, Azulay DR, Abulafia-Azulay L. *Dermatologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 575-80.

Azulay L, Minelli L, Moura LH. Dermatoses paraneoplásicas e outros sinais cutâneos indicadores de malignidade. In: Azulay L, Bonalumi A, Leal F. *Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 261-4.

Criado PR. Manifestações cutâneas paraneoplásicas e metástases cutâneas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 1291-1300.

Graham RM, Cox NH. Systemic disease and the skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 4th ed. Malden: Blackwell; 2004. v. 3, chapter 59.

Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(2):71-84.

Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin*. 2008;26(1):1-15.



ENDOCRINOLOGIA

20.	Diabetes melito	155
	Vanessa Kerbes Yépez	
21.	Bócio	164
	Adriana Striebel	
22.	Hipertireoidismo	169
	Adriana Striebel	
23.	Hipotireoidismo	175
	Adriana Striebel	
24.	Tireoidites	179
	Adriana Striebel	
25.	Nódulo de tireoide/Câncer de tireoide	188
	Adriana Striebel	
26.	Hiperparatireoidismo	198
	Adriana Striebel	
27.	Hipoparatireoidismo	206
	Adriana Striebel	
28.	Hiperprolactinemia	211
	Lenise Valler	
29.	Hiperaldosteronismo primário	220
	Mateus Dornelles Severo, Jordana de Fraga Guimarães, Beatriz D. Schaan, Elvino Barros	
30.	Síndrome de Cushing	228
	Amanda Veiga Cheuiche, Eduardo Guimarães Camargo, Maria Júlia Rostirolla, Ariana Aguiar Soares, Sandra Pinho Silveiro	
31.	Insuficiência suprarrenal	235
	Juliana Keller Brenner, Alexandre Sauer da Silva, Artur Boschi, Sandra Pinho Silveiro	
32.	Feocromocitoma	242
	Letícia Schwerz Weinert, Leonardo Rauber Schmitt, Bárbara Simionato, Paula Kalinka Menegatti, Sandra Pinho Silveiro	
33.	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético	248
	Lenise Valler	
34.	Acromegalia	256
	Lenise Valler	
35.	Síndrome carcinoide	265
	Adriana Striebel	

Diabetes melito

Vanessa Kerbes Yépez

CASOS CLÍNICOS

A) Uma paciente do sexo feminino, 15 anos, branca, comparece à emergência com dor abdominal, náuseas e vômitos e relata que, na última semana, apresentou poliúria, polidipsia e polifagia. Logo que a paciente chega à emergência, constata-se respiração de Kussmaul e hálito cetótico. Ao realizar exame, evidenciam-se mucosas secas, hipotensão e taquicardia. O abdome apresenta-se com ruídos hidroaéreos, depressível, doloroso à palpação difusa, sem peritonismo. A glicemia capilar é de 437 mg/dL. Nos exames complementares, verificam-se acidose metabólica, glicemia elevada, cetonemia e cetonúria positivas. No leucograma, consta aumento da contagem leucocitária (15.000/ μ L), sem formas jovens.

B) Um paciente do sexo masculino, 76 anos, negro, procura atendimento devido a febre, fraqueza, distúrbio visual, poliúria e sonolência. O paciente apresenta sinais clínicos de desidratação na admissão, com turgor cutâneo diminuído, mucosas secas, hipotensão e taquicardia. Familiares relataram que tinha febre há três dias, dificuldade para respirar e tosse produtiva. O paciente tem história de diabetes e hipertensão há mais de 10 anos e está em tratamento regular. Nos achados laboratoriais, verificam-se glicemia de 807 mg/dL, osmolaridade maior do que 320 mOsm/kg, apesar de pH de 7,38 e cetonemia ausente.

DEFINIÇÃO

O diabetes melito (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos, com etiologias diversas, que se manifesta com hiperglicemia crônica. Essa alteração decorre de secreção deficiente de insulina pelas células β -pancreáticas, da resistência periférica à ação da insulina ou de ambas. O DM pode apresentar-se junto a complicações agudas e potencialmente fatais, cetoacidose diabética (CAD) ou estado hiperosmolar não cetótico (EHNC). A longo prazo, essa doença resulta em complicações micro e macrovasculares, causando dano, disfunção e falência de vários órgãos e sistemas, como olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do DM tem alcançado proporções epidêmicas, constituindo-se em um dos mais sérios problemas de

saúde pública, em especial o DM tipo 2. Esse aumento na prevalência ocorre devido ao índice elevado de pessoas obesas e à diminuição da atividade física, associados ao crescimento e ao envelhecimento da população, bem como ao aumento da sobrevida de pacientes com essa doença.

O DM está associado a complicações que comprometem a qualidade de vida, a produtividade, podendo ocasionar mortalidade prematura. Cerca de 30% dos pacientes que são internados em unidades coronarianas intensivas com dor precordial são diabéticos. O DM é a principal causa de cegueira adquirida e de amputações de membros inferiores não traumáticas no Brasil. Os pacientes com DM correspondem a aproximadamente 26% dos que ingressam em programas de diálise no país.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação atual foi proposta pela Associação Americana de Diabetes (ADA)¹ e divide-se da seguinte forma:

- **Diabetes tipo 1 (DM 1).** Esse tipo ocorre por destruição de células β -pancreáticas, geralmente causando deficiência total de insulina.
- **Diabetes tipo 2 (DM 2).** O diabetes tipo 2 resulta de um distúrbio progressivo de secreção e de resistência insulínica.
- **Outros tipos de diabetes.** Outros tipos de diabetes podem surgir, por exemplo, devido a defeitos genéticos na função das células β -pancreáticas ou na ação da insulina, doenças na função exócrina do pâncreas (p. ex., trauma, pancreatite, carcinoma pancreático, fibrose cística, hemocromatose), endocrinopatias (p. ex., acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma) ou induzidas por medicamentos ou drogas (p. ex., tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida, glicocorticoide, α -interferon), infecções (p. ex., rubéola, citomegalovírus), outras síndromes genéticas associadas ao DM (p. ex., síndrome de Down, de Klinefelter, de Turner, de Prader-Willi).
- **Diabetes gestacional.** Esse diabetes é diagnosticado durante a gestação.

Neste capítulo, são abordados apenas os dois tipos mais comuns de diabetes: DM 1 e DM 2 (Tab. 20.1).

O que é a insulina?

A insulina é o principal hormônio anabólico. Ela promove o armazenamento de nutrientes por meio do estímulo à glicogênese hepática e muscular, à transformação de glicose em triacilglicerol no fígado e seu armazenamento no tecido adiposo, à absorção de aminoácidos e à síntese de proteínas no músculo esquelético. Também ocasiona utilização de glicose, pois facilita seu transporte para dentro do músculo e do tecido adiposo, além de inibir a mobilização das reservas.

As células β -pancreáticas produzem a pró-insulina. Ela sofre clivagem, dando origem à insulina e ao peptídeo C (fragmento sem atividade hormonal) (Fig. 20.1). Ambos são armazenados no mesmo grânulo e secretados em aproximadamente igual proporção. Por isso, o peptídeo C é um indicador da produção endógena de insulina, sendo útil no diagnóstico diferencial de hipoglicemias (endógena vs. exógena) e em casos selecionados de pacientes diabéticos para estimar a produção endógena desse hormônio.

A liberação de insulina é estimulada pelo nível de glicose circulante, e o maior nível de insulina ocorre cerca de 30 a 45 minutos após uma refeição rica em carboidrato, retornando ao basal cerca de 120 minutos após (Fig. 20.2).

TABELA 20.1 Diferenças entre DM 1 e DM 2

	Tipo 1	Tipo 2
Início	Crianças e adolescentes	> 40 anos
Frequência relativa	10%	90%
Concordância em gêmeos idênticos	30-70%	70-90%
ICA/Anti-GAD	Geralmente presentes	Ausentes
Peptídeo C	Baixo	Normal ou elevado
Sintomas clássicos	Presentes	50% são assintomáticos
Complicação aguda	Cetoacidose diabética	Estado hiperosmolar não cetótico
Tratamento	Insulina	Hipoglicemiantes orais

Fonte: Adaptada de Forti e colaboradores.²

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o DM 2 são obesidade, história familiar de diabetes, idade superior a 40 anos, sedentarismo, glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída e diabetes gestacional ou macrosomia fetal (recém-nascidos com mais de 4.000 g).

O DM 1 apresenta componente autoimune em 90% dos casos, tendo menos relação com o história familiar do que o DM 2.

PATOGÊNESE

O diabetes melito é um estado de hipoinsulinismo absoluto ou relativo. O metabolismo funciona como se o paciente estivesse sempre em estado de jejum. Em casos

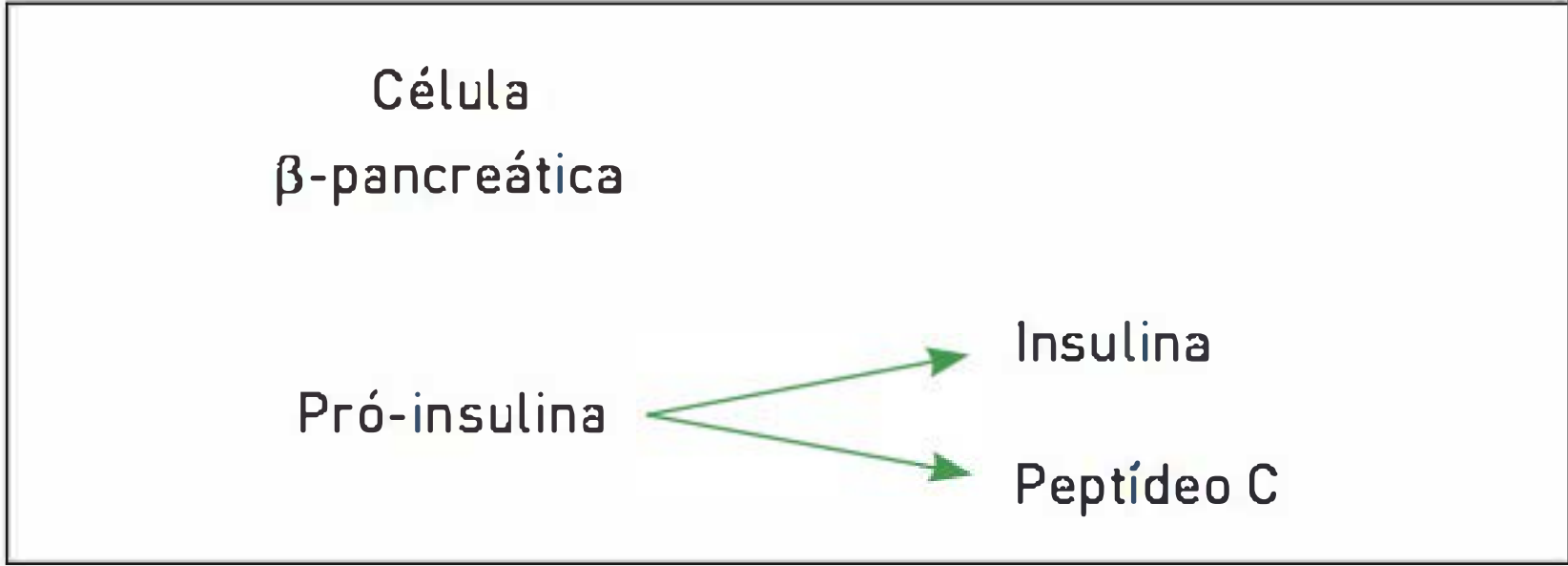


FIGURA 20.1 Clivagem da pró-insulina em insulina e peptídeo C.

de diabetes, ocorre basicamente catabolismo e gliconeogênese (Fig. 20.2).

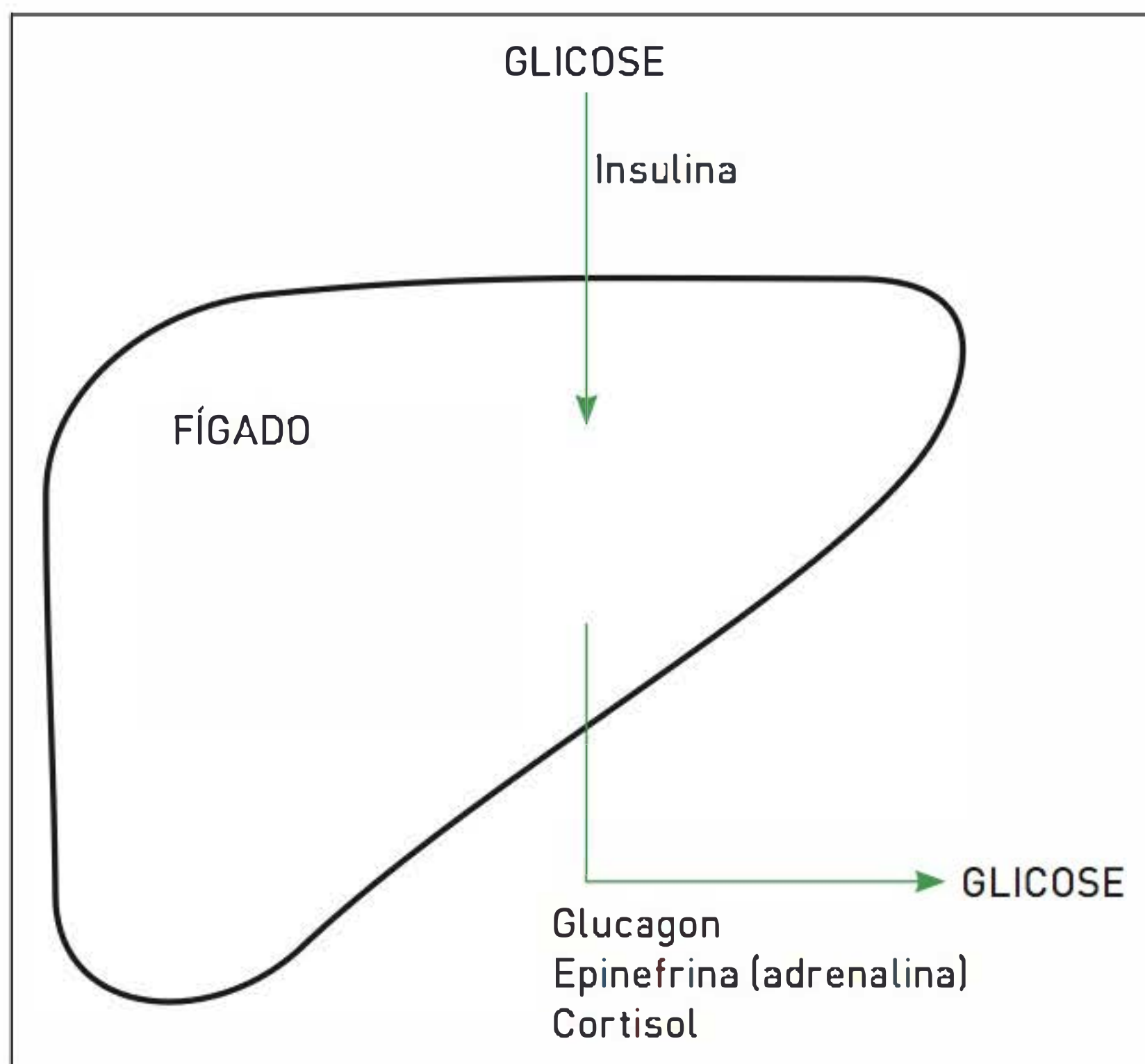


FIGURA 20.2
O papel da insulina e dos hormônios contrarregulatórios.

Diabetes melito tipo 1 (DM 1)

O surgimento dessa doença depende de fatores imunológicos, genéticos e ambientais. O DM 1 é uma doença autoimune em 90% dos casos. Essa doença tem relação com outras doenças autoimunes, como anemia perniciosa, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, entre outras. Os principais autoanticorpos relacionados ao DM 1 são anticorpo anti-ilhota (ICA), positivos em mais de 75% dos casos; anticorpos anti-GAD (ácido glutâmico descarboxilase – enzima presente nas células das ilhotas), positivo em 70% dos pacientes; anticorpo anti-IA-2 (*insulinoma-associated-protein 2*), positivo em 60% dos casos; anticorpos anti-insulina.

Existem diferentes regiões do genoma humano ligadas ao DM 1, mas o local de mais interesse é o dos genes da região HLA (antígeno de leucócito humano) dentro do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6p21. A maioria dos diabéticos tipo 1 apresentam o haplótipo HLA DR3 e/ou DR4.

Os fatores ambientais mais conhecidos são infecção viral e fatores dietéticos. O DM 1 manifesta-se apenas após destruição de 80% ou mais das células β .

O DM 1 comporta-se como um estado de hipoin-sulinismo absoluto, por destruição das células β das ilhotas de Langerhans. O metabolismo modifica-se para um quadro de catabolismo excessivo, reconhecen-

do um estado de jejum quase permanente. A lipólise é ativada e, conseqüentemente, a cetogênese, predispondo à CAD. Após a apresentação clínica inicial, pode sobrevir um período em que o controle é alcançado com doses pequenas de insulina denominado “lua de mel”. Com a progressão do processo autoimune, o paciente torna-se completamente deficiente de insulina.

Diabetes melito tipo 2 (DM 2)

Esta é uma doença diagnosticada principalmente em pacientes acima de 40 anos, em especial nos com sobrepeso/obesidade. Ela é resultado de uma combinação entre resistência periférica à insulina, disfunção das células β -pancreáticas que secretam insulina em quantidade insuficiente para o controle metabólico e produção hepática excessiva de glicose. O aparecimento do DM 2 depende de uma predisposição genética somada a fatores ambientais e hábitos de vida.

No início do quadro, a tolerância à glicose é normal, apesar da resistência periférica à ação da insulina, pois há um aumento compensatório da secreção desse hormônio no pâncreas. Acredita-se que ocorra uma lenta progressão da disfunção das células β -pancreáticas, que não suportam o estado de hipersecreção insulínica para contrabalançar o aumento da resistência insulínica. Com isso, há diminuição da secreção de insulina e aumento da produção de glicose hepática, estabelecendo-se o DM 2. Não há importante ativação da lipólise, havendo menor risco de CAD.

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas decorrentes da hiperglicemia grave são poliúria, polidipsia e perda de peso, expondo o paciente a maiores taxas de infecção.

As complicações crônicas do diabetes são divididas em vasculares (micro e macrovasculares) e não vasculares e são causadas devido a um estado hiperglicêmico sustentado. Além do próprio DM, existem outras comorbidades comuns em pacientes diabéticos, como, por exemplo, hipertensão e dislipidemia, que aumentam o risco de muitas dessas complicações.

Complicações microvasculares

Retinopatia
Nefropatia
Neuropatia

Complicações macrovasculares

Doença coronariana
Doença cerebrovascular
Doença arterial periférica

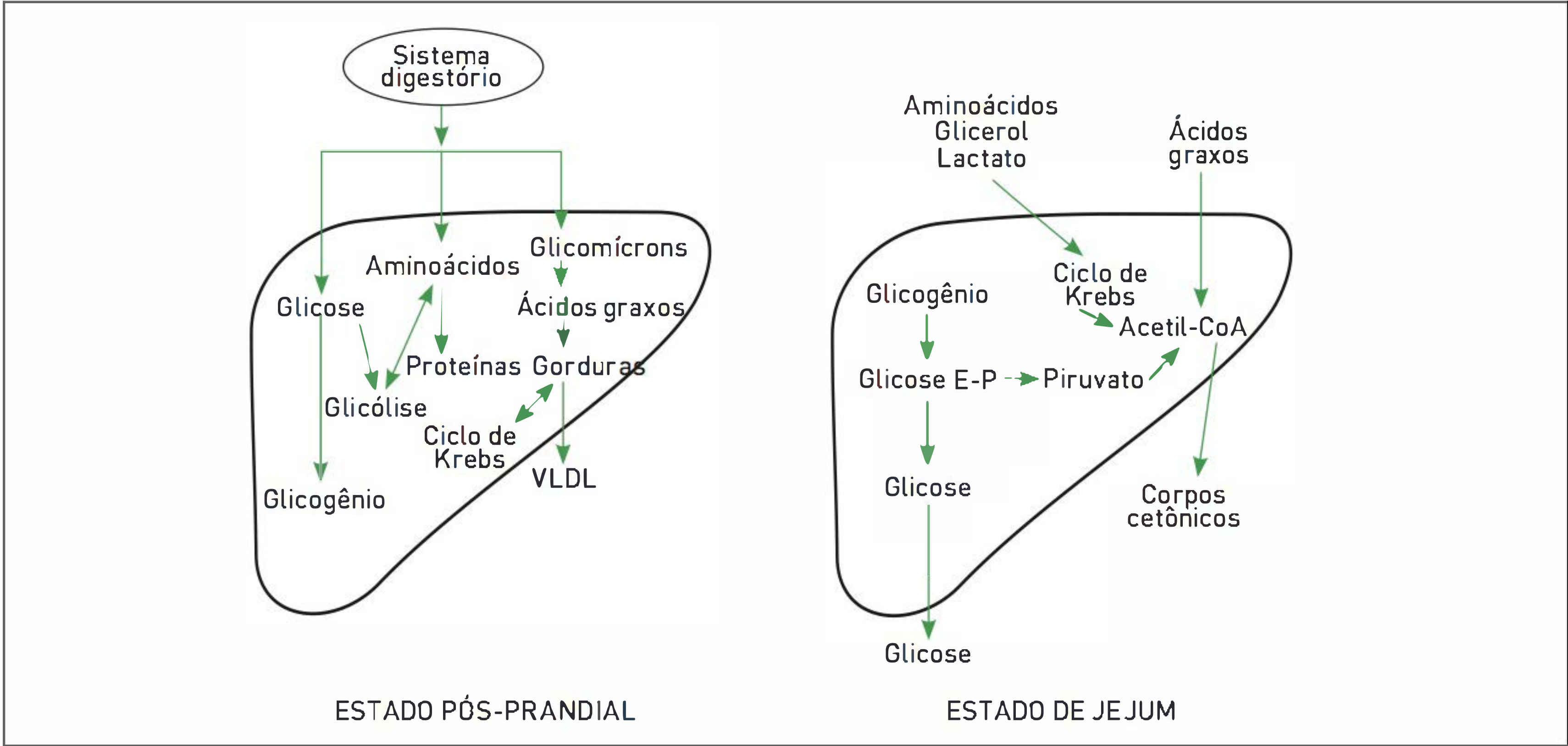


FIGURA 20.3
Alterações no metabolismo em estado de jejum absoluto.
Fonte: Adaptada de Le e colaboradores.³

As complicações não vasculares incluem gastroparesia, infecções e alterações cutâneas. Muitos pacientes apresentam essas complicações já no diagnóstico, em virtude do longo período de hiperglicemia em que permaneceram assintomáticos. Outros problemas evidenciados nesses pacientes são catarata e glaucoma.

Existem duas complicações agudas graves e potencialmente fatais no diabetes: cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperosmolar não cetótico (EHNC). A primeira manifesta-se quase exclusivamente em diabéticos do tipo 1, podendo ocorrer em diabéticos do tipo 2 em quadros de infecção grave, por exemplo. O estado hiperosmolar não

cetótico é típico, porém não exclusivo do DM 2. Esses distúrbios estão associados a deficiência absoluta ou relativa de insulina, depleção de volume e distúrbios acidobásicos. Essas complicações ocorrem na hiperglicemia, com ou sem cetose. É possível observar as diferenças entre essas duas entidades na Tabela 20.2.

Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda que ocorre devido a uma queda dos níveis de insulina, diminuindo o consumo de glicose. Com isso, há um

TABELA 20.2 Diferenças entre CAD e EHNC				
	CAD			EHNC
	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia	> 250	> 250	> 250	> 600
pH	7,25-7,30	7,0-7,24	< 7,0	> 7,3
Bicarbonato	15-18	10-14,9	< 10	> 15
Cetonúria	+	+	+	Fracamente +
Cetonemia	+	+	+	Fracamente +
Osmolaridade efetiva	Variável	Variável	Variável	> 320
Anion gap	> 10	> 12	> 12	Variável
Nível de consciência	Alerta	Alerta/sonolência	Estupor/coma	Estupor/coma

Fonte: Adaptada de Martins e colaboradores.⁴

aumento dos hormônios contrarregulatórios, como glucagon, catecolaminas e cortisol, estimulando a gliconeogênese. A CAD manifesta-se mais comumente em diabéticos tipo 1, podendo afetar pacientes com DM 2, e as principais causas são infecção, má adesão e/ou abandono do tratamento, diagnóstico inicial, doença cardiovascular e cerebrovascular, entre outras.

Esses pacientes geralmente se apresentam com poliúria, polidipsia, polifagia, fraqueza e respiração de Kussmaul. Eles também podem apresentar náuseas e vômitos, além de dor abdominal que pode, inclusive, simular um quadro de abdome agudo. Pode-se evidenciar o característico hálito cetótico nesses pacientes. Ao realizar exame, pode haver sinais de desidratação, taquicardia e hipotensão. A partir da análise de exames laboratoriais, verifica-se acidose metabólica, glicemia elevada, cetonemia e cetonúria. É possível observar também elevação de transaminases e leucocitose.

Corpos cetônicos

Os corpos cetônicos fornecem energia para os tecidos especialmente durante o jejum. Nessa situação, os níveis de corpos cetônicos elevam-se de tal maneira que entram nas células do sistema nervoso central, onde são oxidados, reduzindo a quantidade de glicose requerida pelo cérebro, além de serem utilizados por outros tecidos (Fig. 20.4).

Os corpos cetônicos incluem o acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona. A síntese ocorre quando o nível sérico de ácidos graxos está elevado, como no jejum ou como resultado de uma dieta rica em gordura e pobre em carboidrato. As enzimas para a realização da síntese encontram-se principalmente no fígado.

Na CAD, a falta de insulina e o excesso de glucagon simulam um estado de jejum, havendo produção de corpos cetônicos apesar do estado hiperglicêmico.

Pacientes que produzem grandes quantidades de corpos cetônicos, inclusive aqueles em CAD, apresentam odor cetótico.

Estado hiperosmolar não cetótico

No estado hiperosmolar não cetótico (EHNC), há hiperglicemia devido à gliconeogênese estimulada pela deficiência de insulina. Com isso, ocorre glicosúria, ocasionando diurese osmótica que predispõe à desidratação. Em condições normais, o rim elimina o excesso de glicose, mas, com essa complicação, a eliminação não acontece, devido à depleção do espaço intravascular e ao comprometimento

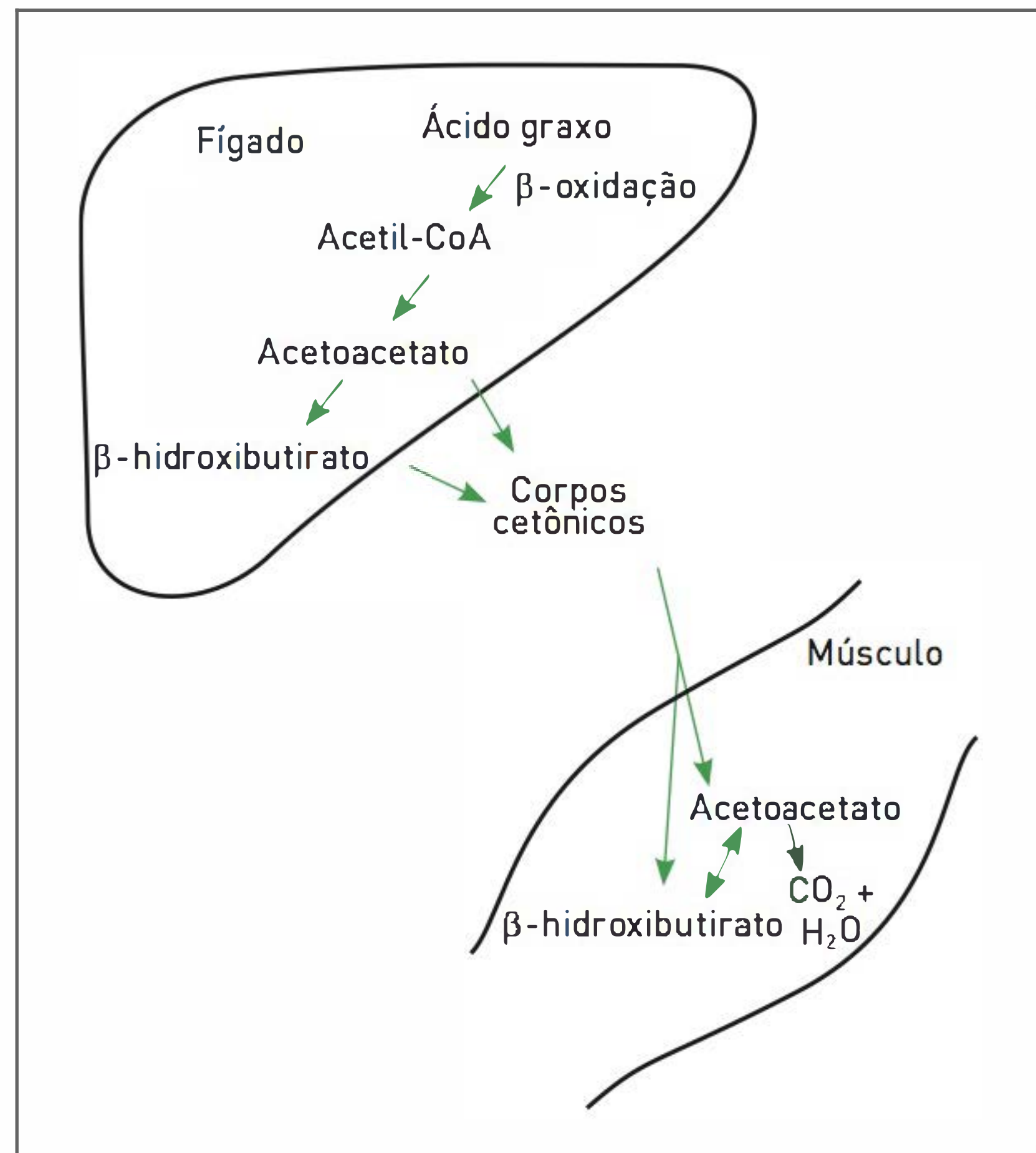


FIGURA 20.4

Transporte de corpos cetônicos do fígado para outros tecidos.

renal desses pacientes. A hiperosmolaridade é causada pela perda maior de água em relação ao sódio.

Essa complicação é marcada por altos níveis glicêmicos, sinais de desidratação significativos e, algumas vezes, por comprometimento do estado de consciência. Pode afetar indivíduos de todas as idades, porém é mais frequente em idosos com DM 2. Os principais fatores desencadeantes são infecção grave, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e condições debilitantes que limitem o acesso à água.

A apresentação inicial do EHNC é fraqueza, distúrbio visual, poliúria, com sinais clínicos de desidratação profunda e hiperosmolaridade. Evidencia-se turgor cutâneo diminuído, mucosas secas, taquicardia, hipotensão e alteração do nível de consciência. Nos achados laboratoriais, pode-se constatar glicemia acima de 600 mg/dL, osmolaridade maior do que 320 mOsm/kg, pH acima de 7,30 e cetonemia leve ou ausente.

Existem alguns fatores preditores de mortalidade. Entre eles, é possível citar idade, grau de desidratação, instabilidade hemodinâmica, fator desencadeante e nível de consciência.

DIAGNÓSTICO

Existem três maneiras de diagnosticar o diabetes, e todas elas exigem um novo teste para confirmação, a menos

que existam sintomas inequívocos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda de peso). Os exames utilizados são glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose após 75 g de glicose (TTG) e glicemia casual. Na Tabela 20.3, constam os valores diagnósticos.

A hemoglobina glicosilada é um teste que tem sido considerado para realizar o diagnóstico de diabetes. Já é sugerido pela Associação Americana de Diabetes (ADA)⁶ em diretrizes publicadas em janeiro de 2010 no "Diabetes Care". Conforme essa publicação, o valor para diagnóstico é 6,5% ou mais, necessitando, assim como os demais testes, de confirmação. Entretanto, esse assunto ainda está em discussão pelas entidades brasileiras e sem definição até a publicação deste livro.

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento do DM são eliminar os sintomas relacionados à hiperglicemia e reduzir complicações a longo prazo. A escolha da terapia farmacológica depende do tipo de DM e do alvo que se pretende atingir. Para controle do DM, usa-se especialmente a hemoglobina glicada (hemoglobina A1C), podendo ser observadas também a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial. A hemoglobina A1C é o método utilizado para verificar o controle a longo prazo, pois reflete os níveis dos últimos 2 a 3 meses.

Em adultos, segundo a ADA, o alvo glicêmico corresponde a hemoglobina A1C abaixo de 7,0%, glicemia de jejum entre 70 e 130 mg/dL e glicose pós-prandial (1 a 2 horas após o início da refeição) menor do que 180 mg/dL.

O que é a hemoglobina glicosilada?

Após completar a síntese de proteínas, alguns aminoácidos residuais podem ser quimicamente modificados. Na hemoglobina, essas mudanças ocorrem a partir da glicosilação, resultando em quatro componentes menores, entre eles a hemoglobina A1C

TABELA 20.3 Valores diagnósticos dos exames laboratoriais para diabetes

Teste	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum	< 100	100-125	≥ 126
2 h após 75 g de glicose	< 140	140-199	≥ 200
Glicemia casual	—	—	≥ 200 com sintomas de hiperglicemia

Fonte: Adaptada de American Diabetes Association.⁵

(conhecida como hemoglobina glicosilada). A HbA1c corresponde a cerca de 6% do total de hemoglobina em um adulto não diabético. Como as hemácias têm uma meia-vida de cerca de 120 dias, o grau de glicosilação da hemoglobina reflete a glicemia média a que as células ficaram expostas, e a porcentagem de HbA1c é um bom indicador do nível de glicose no período. Apesar de refletir os níveis dos últimos 120 dias, tem melhor correlação com a média glicêmica das últimas 8 a 12 semanas. Valores elevados de HbA1c estão associados a maior risco de complicações micro e macrovasculares de DM.

A frutossamina é formada pela glicosilação de proteínas séricas, especialmente a albumina. Devido à meia-vida da albumina ser menor do que a da hemoglobina, a frutossamina reflete um estado de controle glicêmico nas últimas 1 a 2 semanas. Variações nas concentrações séricas de albumina alteram os valores da frutossamina, necessitando de correção. Devido às limitações do método e à falta de necessidade de avaliar mudanças glicêmicas a cada 1 a 2 semanas, essa ferramenta não é utilizada na prática clínica, sendo preferível a HbA1c para avaliação do controle do diabetes a médio e longo prazo. A frutossamina pode ser uma alternativa quando o paciente apresentar uma condição que altere os valores de HbA1c, como hemoglobinopatias, ou quando houver necessidade de mudanças rápidas no tratamento do DM, como na gestação.

Diabetes melito tipo 1

O tratamento do diabetes melito tipo 1 (DM 1) tem como base o uso de insulina, considerando esse distúrbio como uma deficiência absoluta desse hormônio. Dessa forma, o tratamento objetiva aproximar-se à secreção endógena esperada de insulina para atingir a glicemia desejada. Utiliza-se uma insulina de ação lenta para manter o nível basal e uma de ação rápida antes das maiores refeições, simulando o pico fisiológico pós-prandial.

Na Tabela 20.4, estão listadas as insulinas disponíveis.

Diabetes melito tipo 2

Como exposto anteriormente, na fase inicial, o principal problema desse tipo de DM é a resistência insulínica. Portanto, há apenas uma deficiência relativa de insulina nesse momento, sendo os hipoglicemiantes orais os medicamentos de escolha. Entretanto, sabe-se que com a evolução do diabetes melito tipo 2 (DM 2), a insulina pode se tornar necessária, como nos pacientes diabéticos do tipo 1.

TABELA 20.4 Insulinas disponíveis para o tratamento do diabetes

Ação	Tipo de insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração
Ultrarrápida	Lispro, Asparte, Glulisina	5-15 min	1 h	3-4 h
Rápida	Regular	30 min-1 h	2-4 h	6-8 h
Intermediária	NPH	1-3 h	6-8 h	12-16 h
Longa	Glargina Detemir	1 h	Sem pico Sem pico	~24 h ~24 h (menor se < 20 a 30 U/dia)

Na Figura 20.5, tem-se algoritmo de tratamento para o DM 2.

Entre os antidiabéticos orais, o mais usado e que é escolha para o diagnóstico é a metformina, uma biguanida. Essa medicação age diminuindo a produção hepática de glicose e reduzindo a resistência periférica à insulina. Além disso, sabe-se que ela está associada à acidose láctica, sendo contraindicada em situações que predisponham a essa condição, como infecção, insuficiência renal e situações de estresse agudo, como cirurgias.

Na Tabela 20.5, pode-se verificar os hipoglicemiantes disponíveis.

■ Cetoacidose diabética (CAD)

Deve-se priorizar o reconhecimento e o tratamento do fator desencadeante da CAD. O tratamento dessa condição tem como objetivo restabelecer a volemia, diminuir os níveis glicêmicos, resolvendo a cetoacidose e os distúrbios eletrolíticos associados. Para isso, a medida de maior impacto na sobrevida é a reposição volêmica vigorosa.

Outras condutas essenciais são insulinoterapia e reposição de potássio e fosfato quando for necessária.

Estado hiperosmolar não cetótico (EHNC)

Os princípios terapêuticos do EHNC são os mesmos da CAD, atentando para a reposição hídrica vigorosa antes da instituição da insulino-terapia.

A reposição eletrolítica também deve ser realizada quando for necessária.

PREVENÇÃO

Em casos de DM 1, não existem medidas estabelecidas para a prevenção do surgimento dessa doença.

Já o DM 2 é precedido por um período de tolerância à glicose reduzido, em que a mudança no estilo de vida pode retardar ou impedir a evolução para o DM. Estudos evidenciam que dieta e exercício físico, nesse grupo de pacientes, preveniu/adiou o surgimento do DM 2.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) Nesse caso, o paciente não sabia que era diabético até a admissão hospitalar.

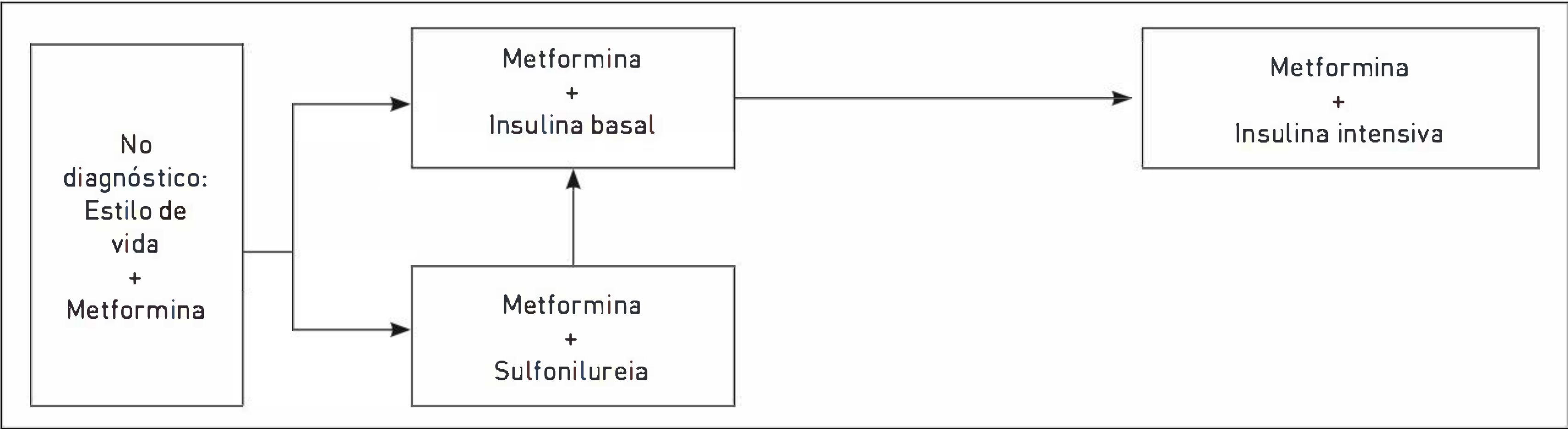


FIGURA 20.5

Algoritmo para tratamento do DM 2. Todos os estágios incluem mudança do estilo de vida.
Fonte: Adaptada de Nathan e colaboradores.⁷

TABELA 20.5 Hipoglicemiantes disponíveis para o tratamento do diabetes

Medicamento	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução da hemoglobina A1C (%)	Efeito sobre o peso corporal	Exemplos
Sulfonilureias	↑ secreção de insulina	60-70	1,5-2,0	↑	Clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida
Biguanidas	↑ da sensibilidade à insulina (fígado)	60-70	1,5-2,0	↓	Metformina
Tiazolidinedionas (glitazonas)	↑ da sensibilidade à insulina (músculo, adipócito e hepatócito)	35-40	1,0-1,5	↑	Pioglitazona e rosiglitazona (retirada do mercado brasileiro pela Anvisa em 2010)
Glinidas	↑ secreção de insulina	Re: 60-70 N: 20-30	Re: 1,0-2,0 N: 0,5-1,0	↑	Repaglinida (Re) e nateglinida (N)
Inibidores da α-glicosidase	Retarda a absorção de carboidratos	20-30	0,7-1,0	Sem efeito	Acarbose
Incretinomiméticos	↑ os níveis de GLP-1	20-30	0,6-1	↓	Exenatida, sitagliptina e vildagliptina

Apresentou-se com quadro inespecífico de dor abdominal, náuseas e vômitos, sintomas que podem fazer parte da apresentação clínica de uma CAD. A presença de poliúria, polidipsia e polifagia reforçaram essa hipótese. Além disso, o hálito cetótico e a respiração de Kussmaul são sinais clássicos dessa situação clínica, apesar de nem sempre estarem presentes.

Os exames foram compatíveis com esse diagnóstico, evidenciando acidose metabólica, hiperglicemia e cetonemia positiva. A leucocitose é um sinal que pode ser atribuído a essa descompensação aguda, mas é necessário sempre pesquisar outros fatores que possam ser responsáveis.

Pode-se concluir que esse paciente é portador de DM 1, e que a primeira manifestação foi a de um quadro grave de CAD.

B) O idoso desse caso clínico era diabético há mais de 10 anos e compareceu à emergência com sinais clínicos de desidratação e história compatível com pneumonia adquirida na comunidade.

O paciente apresentou alteração do estado de consciência, fraqueza e alteração visual, e familiares relataram também poliúria.

Os exames confirmaram a hipótese clínica de EHNC, com hiperglicemia (807 mg/dL) e osmolaridade aumentada, mas não se observaram acidose ou cetonemia.

A radiografia de tórax realizada na emergência evidenciou consolidações em base pulmonar direita,

certificando a hipótese de pneumonia. Dessa maneira, conclui-se que muito provavelmente esse quadro infeccioso desencadeou um EHNC. Essa é uma complicação mais frequentemente observada em idosos portadores de DM 2, como no caso descrito.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S62-7.

2. Forti A, Loureiro R, Gusmão A. Diabetes mellitus: classificação e diagnóstico. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 539-50.

3. Le T, Bhushan V, Tolles J. *First Aid for the USMLE Step 1* 2011. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.

4. Martins HS, Admoni SN, Brandao Neto RA. Hiperglicemias. In: Martins HS, Brandao Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT, organizadores. *Emergências clínicas: abordagem prática*. 3. ed. Barueri: Manole; 2007. p. 983-95.

5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.

6. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S4-10.

7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.

LEITURAS RECOMENDADAS

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2007. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S4-S41.

Golbert A, Bonatto C, Almeida SL. Diabetes mellitus tipo 1: aspectos epidemiológicos, patogênicos e clínico-laboratoriais. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 551-5.

Marks DB, Marks AD, Smith CM, editors. *Basic medical biochemistry: a clinical approach*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Powers AC. Diabetes melito. In: Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. *Harrison: medicina interna*. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 2260-88.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização brasileira sobre diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 3. ed. Itapevi: Araújo Silva Farmacêutica; 2009.

Stoner GD. Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician*. 2005;71(9):1723-30.

Trachtenbarg DE. Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician*. 2005;71(9):1705-14.

Bócio

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 14 anos, branca, relata aumento de volume na região cervical anterior, percebida há cerca de dois anos. A paciente afirma não apresentar outros sinais e sintomas. Ela mora em uma região em que o sal é iodado. Ao realizar exame físico, palpa-se aumento simétrico de volume na região cervical anterior, que se move com a deglutição, compatível com aumento da glândula tireoide. A textura da glândula é fibroelástica, e esta não apresenta nódulos palpáveis nem dor. Na realização de avaliação complementar, evidenciou-se função tireoidiana normal.

DEFINIÇÃO

O bócio é definido como qualquer aumento do volume tireoidiano, podendo ser classificado da seguinte forma:

- difuso ou nodular;
- atóxico (simples – função tireoidiana normal) ou tóxico (hipertireoidismo*);
- benigno ou maligno;
- endêmico (quando afeta mais de 5% da população) ou esporádico.

Bócio coloide é o termo aplicado ao bócio atóxico difuso, uma vez que, nessa condição, há folículos aumentados e repletos de coloide.

Bócio subesternal ou retroesternal é o termo utilizado para definir bócios que apresentam crescimento para dentro da cavidade torácica. Eles podem ocasionar a obstrução de estruturas adjacentes.

EPIDEMIOLOGIA

A deficiência de iodo na dieta é a principal causa do bócio endêmico, que ocorre nas áreas iodoprivas. Estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo têm a tireoide aumentada por essa causa. A prevalência de bócio excede 30% nas áreas com ingestão muito baixa de iodo (menor do que 30 µ/dia).

O bócio ocorre em cerca de 5% da população com iodo suficiente e é quatro vezes mais comum em mulheres. No entanto, a prevalência varia de acordo com a área de residência e geralmente diminui com a idade. Mais de 60% dos casos de bócio em adolescentes regredem durante os 20 anos subsequentes. As características do bócio também mudam com o decorrer do tempo, passando de difuso (às vezes denominado simples) para um bócio multinodular.

O bócio multinodular atóxico, dependendo da população, afeta até 12% dos adultos, é mais comum no sexo feminino, e sua prevalência aumenta com a idade. Ele manifesta-se mais frequentemente em regiões com deficiência de iodo, mas também em regiões sem deficiência.

* Para obter mais informações, ver Capítulos Hipertireoidismo, Tireoidites e Nódulo de tireoide/Câncer de tireoide.

A incidência do bócio subesternal na população geral é em torno de 1:5.000. Entretanto, aumenta para cerca de 1:2.000 em mulheres acima dos 45 anos.

ETIOLOGIA

As principais causas de bócio estão citadas no Quadro 21.1.

QUADRO 21.1 Principais causas de bócio

Bócio endêmico

- Deficiência de iodo
- Substâncias bociogênicas (p. ex., repolho, couve, nabo, mandioca)

Bócio esporádico

- Bócio atóxico (simples): difuso e multinodular
- Bócio tóxico (uni e multinodular)
- Tireoidite de Hashimoto
- Doença de Graves
- Tireoidites destrutivas: tireoidite pós-parto, tireoidite silenciosa, tireoidite granulomatosa, amiodarona
- Substâncias bociogênicas, incluindo drogas com ação antitireoidiana (p. ex., carbonato de lítio)
- Doenças genéticas: dis-hormonogênese, síndrome de resistência ao hormônio tireoideano, síndrome de McCune-Albright, mutação no receptor do TSH
- Infiltração: tireoidite de Riedel, amiloidose, sarcoidose
- Secundário: tumor hipofisário secretor de TSH, estimulação excessiva por gonadotrofina coriônica humana na gravidez ou coriocarcinoma
- Neoplasias: linfoma, carcinoma papilar infiltrativo, medular e anaplásico

Entre as causas de bócio, tem-se a síndrome de McCune-Albright, cuja tríade clássica de sintomas é a seguinte:

- Puberdade precoce periférica
- Manchas café com leite
- Displasia fibrosa óssea

Nessa síndrome, há uma mutação somática na subunidade α da proteína G. O funcionamento da proteína G está esquematizado na Figura 21.1.

Na síndrome de McCune-Albright, ocorrem as etapas descritas na Figura 21.2.

O aumento da tireoide pode ser o resultado da proliferação de tireócitos estimulada por diversos fatores, como demonstrado na Figura 21.3.

Nas áreas iodoprivas, o aumento da tireoide reflete um esforço compensatório para reter iodo e produzir hormônio suficiente. Como geralmente os níveis de TSH são normais ou levemente mais altos, sugere-se que exista uma sensibilidade aumentada ao TSH ou uma ativação de outras vias que ocasionam crescimento tireoideano. O bócio é inicialmente difuso, mas pode tornar-se nodular quando células de alguns folículos tireoideanos proliferam mais do que outras com o passar do tempo.

Em algumas situações, os nódulos também podem apresentar mutações no gene do receptor do TSH, resultando na ativação constitutiva do receptor, com consequente crescimento e funcionamento da glândula independente de TSH. Nesses casos, pode ocorrer hipertireoidismo.

SINAIS E SINTOMAS

O bócio geralmente é diagnosticado no exame físico de rotina ou quando o indivíduo ou seus familiares percebem um aumento de volume no pescoço. O paciente também pode relatar uma sensação de pressão ou desconforto. Se a função tireoideana está preservada, a maioria dos casos de bócio é assintomático.

Na realização de exame da tireoide, pode-se constatar os seguintes aspectos conforme o tipo de bócio:

Bócio difuso: aumento simétrico, indolor, geralmente com textura suave e sem nódulos palpáveis.

Bócio multinodular atóxico: arquitetura tireoideana distorcida e múltiplos nódulos de tamanhos variados à palpação.

Bócio subesternal: dificuldade em palpar a borda inferior da tireoide.

Bócios muito grandes podem causar sintomas e sinais compressivos nos órgãos adjacentes, como os seguintes:

Esôfago: disfagia

Traqueia: dispneia, tosse, estridor

Sistema venoso: distensão venosa cervical, manobra de Pemberton positiva (solicita-se que o paciente coloque as mãos juntas, atrás da cabeça, enquanto os sinais de pletora facial e distensão venosa cervical são verificados)

Nervo laríngeo recorrente: rouquidão

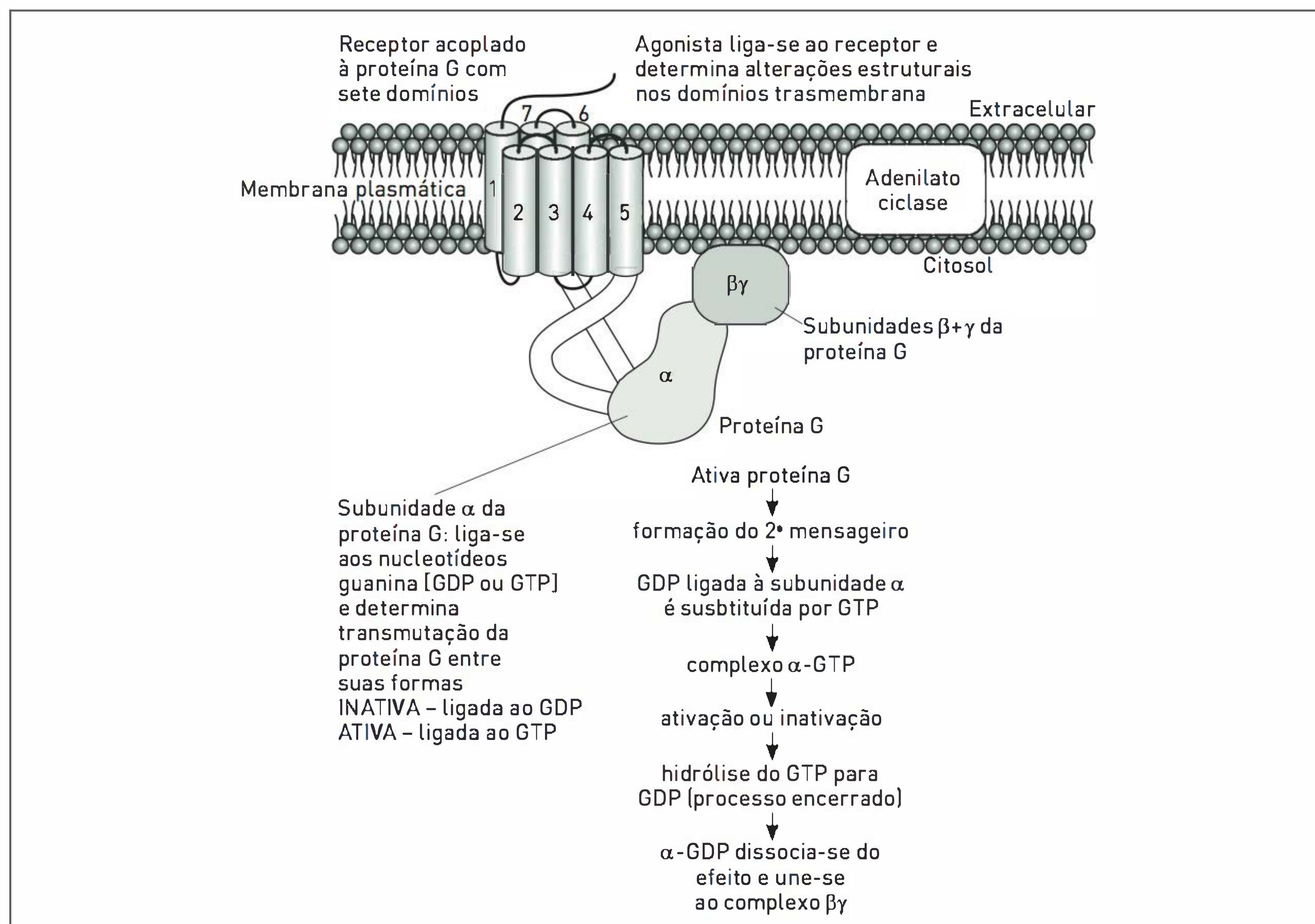


FIGURA 21.1

Funcionamento da proteína G.

Achados clínicos podem ajudar a identificar a etiologia de base do bócio (Tab. 21.1).

DIAGNÓSTICO

Inicialmente, é necessário confirmar se o aumento de volume observado representa de fato aumento da tireoide, uma vez que pele redundante e gordura subcutânea na região cervical anterior baixa podem confundir o diagnóstico. A diferenciação pode ser feita com a palpação de uma tireoide normal abaixo desses tecidos, observando que o volume não se movimenta com a deglutição. A ultrassonografia é uma opção de exame que pode ajudar a resolver casos duvidosos.

Uma vez que o manejo do bócio depende da etiologia, há necessidade de avaliação adicional para identificar sua causa.

Os principais exames estão listados nas Tabelas 21.2 e 21.3.

TRATAMENTO

O tratamento de bócio objetiva excluir disfunção tireoidiana e doenças malignas. Pacientes assintomáticos podem ser observados conservadoramente com avaliações clínicas periódicas. É possível utilizar a ultrassonografia para monitorar o tamanho do aumento da tireoide. Pacientes com sintomas de compressão traqueal, obstrução da entrada do tórax, suspeita de malignidade e com interesses estéticos podem realizar cirurgia. Já os pacientes com deficiência de iodo devem receber suplementação com administrações intramusculares e orais. Além disso, medidas muito utilizadas em países desenvolvidos são os programas de prevenção, com adição de iodo a alimentos, tais como sal, pão ou água.

Outra opção de tratamento é a terapia com iodo radioativo, a qual tem demonstrado redução do tamanho do bócio em uma média de 50% em um período de 12 a 24 meses. O tratamento com levotiroxina para suprimir os

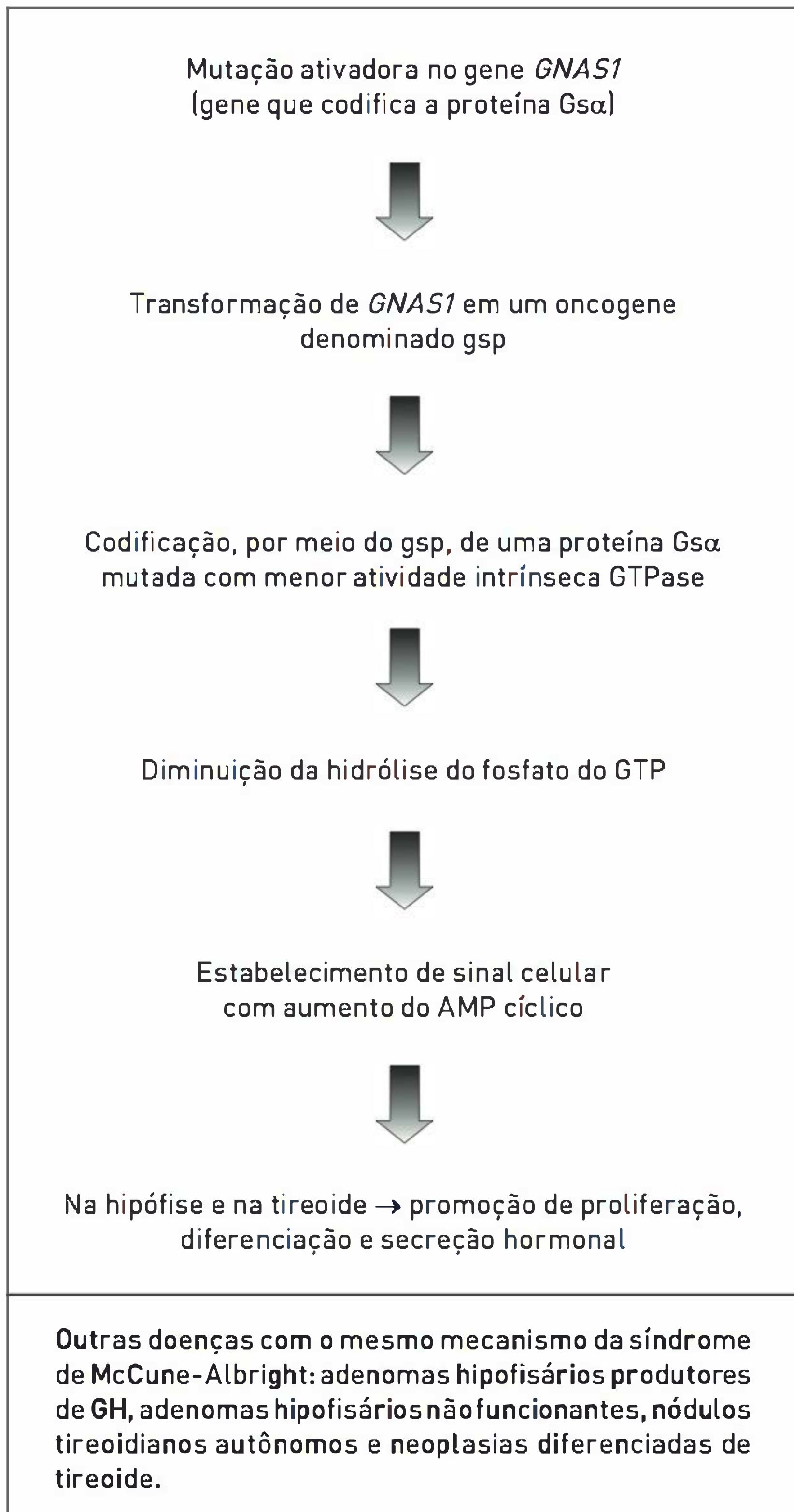


FIGURA 21.2

Etapas da síndrome de McCune-Albright.

níveis de TSH não é recomendado, uma vez que é efetivo para diminuição de bócios em apenas uma minoria dos pacientes e introduz risco de tireotoxicose.

O manejo do bócio multinodular tóxico é discutido no Capítulo Hipertireoidismo.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso apresentado representa achados clínicos compatíveis com um bócio difuso, especialmente bócio coloide (esporádico). A possibilidade de a etiologia ser deficiência de iodo é pouco provável, uma vez que a paciente reside em uma região em que o sal é suplementado. Outras etiologias também podem ser descartadas devido à função tireoidiana normal e à ausência de nódulos palpáveis.

A causa do bócio coloide é, portanto, desconhecida. Pacientes mais jovens costumam apresentar bócios difusos ou simples que frequentemente regredem de forma espontânea. Dessa forma, e considerando que a paciente é assintomática, a melhor conduta parece ser expectante.

TABELA 21.1 Achados clínicos e respectivos diagnósticos etiológicos do bócio

Achados clínicos	Diagnóstico
História médica e social	Deficiência de iodo
Sintomas de hipotireoidismo	Tireoidite autoimune
Sintomas de tireotoxicose	Doença de Graves ou bócio multinodular tóxico
Dor cervical	Tireoidite granulomatosa
Estado pós-parto	Tireoidite linfocítica
Sintomas sugerindo invasão de estruturas adjacentes	Câncer ou tireoidite de Riedel

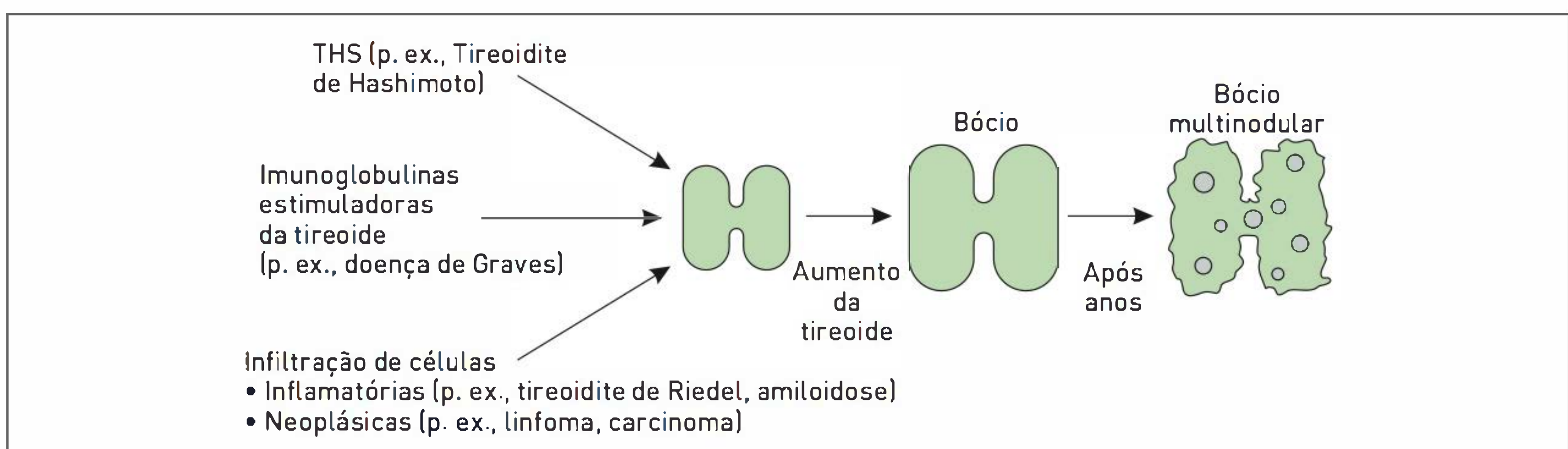


FIGURA 21.3

Esquema representativo da proliferação de tireócitos estimulada por diversos fatores.

TABELA 21.2 Principais exames laboratoriais para diagnóstico do bócio

Exames laboratoriais	Diagnósticos
Função tireoidiana (TSH, e T3 e T4 livre se TSH estiver alterado)	Hipotireoidismo/ hipertireoidismo
Anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO)	Tireoidite autoimune
Velocidade de hemossedimentação eritrocitária (VHS)	Tireoidite granulomatosa
Calcitonina	Câncer medular de tireoide
Iodo urinário	Deficiência de iodo

TABELA 21.3 Principais exames de imagem e outros para diagnóstico do bócio

Exames de imagem/outras	Características
Ultrassonografia cervical	<ul style="list-style-type: none">Melhor exame para definição das características e da extensão de um bócio limitado ao pescoçoDiferenciação entre bócio difuso e nodularAvaliação da invasão de outras estruturas cervicais e presença de linfadenomegalia
Tomografia computadorizada e ressonância magnética	<ul style="list-style-type: none">Melhor avaliação de um bócio estendido para dentro do tóraxAvaliação da anatomia do bócio, da extensão subesternal e do efeito nas estruturas adjacentes
Cintilografia de tireoide	<ul style="list-style-type: none">Possível auxílio para determinar se uma massa de mediastino superior é tecido tireoidianoPossível auxílio no diagnóstico diferencial da etiologia do bócio
Exames contrastados de deglutição com bário	<ul style="list-style-type: none">Avaliação de compressão de esôfago
Testes de função pulmonar	<ul style="list-style-type: none">Avaliação de compressão de traqueia
Laringoscopia	<ul style="list-style-type: none">Avaliação da função das cordas vocais em pacientes com potencial envolvimento do nervo laríngeo recorrente
Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	<ul style="list-style-type: none">Realização no caso de suspeita de malignidade em um nódulo de um bócio multinodular

LEITURAS RECOMENDADAS

Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.

Bezerra MGT, Latronico AC, Fragoso MCBV. Tumores endócrinos associados às mutações das proteínas G_{β} e $G_{\alpha 2}$. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49(5):784-90.

Cotran RS, Kumar V, Collins T, editores. Robbins patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. Harrison’s principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Hipertireoidismo

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 42 anos, branca e tabagista, procura o serviço de emergência por sentir palpitações. Também apresenta astenia, emagrecimento, tremores nas mãos, sudorese excessiva e aumento do número de evacuações há cerca de cinco meses. A paciente relata que sua irmã tem hipertireoidismo. Ao realizar exame físico, constata-se exoftalmia, pele quente e úmida, bócio tireoidiano levemente lobulado e com sopro audível, frequência cardíaca de 108 bpm, pressão arterial de 150/80 mmHg, lesão de pele tipo placa de coloração violácea e aspecto semelhante ao de casca de laranja na região pré-tibial. Em vista do quadro clínico, solicitam-se dosagens séricas de hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4L) e tri-iodotironina (T3).

DEFINIÇÃO

O hipertireoidismo é o funcionamento excessivo da tireoide, resultando na produção excessiva de hormônio tireoidiano, seja por estímulo tireotrófico ou por função autônoma do tecido tireoidiano. O excesso circulante de hormônio tireoidiano causa a síndrome clínica denominada tireotoxicose.

A tireotoxicose é a síndrome clínica ocasionada devido ao excesso de hormônio tireoidiano circulante, que pode decorrer tanto do funcionamento excessivo da tireoide (hipertireoidismo) quanto da liberação de hormônios tireoidianos por destruição da glândula (tireoidites).

As principais etiologias de tireotoxicose são estados de hipertireoidismo, como os seguintes:

- Doença de Graves
- Bócio multinodular tóxico
- Adenoma tóxico

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de hipertireoidismo é mais frequente em mulheres (cinco para cada homem) e em tabagistas. A prevalência geral, que é de aproximadamente 1%, aumenta para 4 a 5% em mulheres idosas. O hipertireoidismo subclínico ocorre em 0,3 a 1% da população e em 2% dos idosos.

Entre as diversas causas de hipertireoidismo, a doença de Graves representa a etiologia mais comum, correspondendo a 60 a 80% dos casos de tireotoxicose. Sua prevalência é incerta, mas estima-se que afete 0,4 a 1% da população. Essa doença é de 5 a 10 vezes mais frequente em pacientes do sexo feminino, sendo seu pico de incidência entre os 20 e os 40 anos.

A prevalência do bócio nodular tóxico é, em geral, maior em áreas com carência de iodo na alimentação, podendo corresponder a mais de 30% dos casos de hipertireoidismo, ao contrário das regiões suficientes em iodo, nas quais a doença de Graves é bem mais prevalente. Além disso, a prevalência de bócio nodular tóxico aumenta com a idade.

ETIOLOGIA

As duas causas mais comuns de hipertireoidismo, em ordem decrescente, são a doença de Graves e o bócio nodular tóxico. Nas duas situações, há produção autônoma de hormônios tireoidianos – tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) –, ou seja, independente do estímulo do hormônio estimulador da tireoide (TSH).

As principais causas de tireotoxicose estão citadas no Quadro 22.1.

Na doença de Graves, imunoglobulinas estimuladoras da tireoide produzidas pelos linfócitos B ligam-se e ativam o receptor de TSH, promovendo secreção de hormônio tireoidiano e crescimento da glândula tireoide. Na Figura 22.1, tem-se um esquema da patogênese do hipertireoidismo na doença de Graves.

O fenômeno de Jod-Basedow é o hipertireoidismo induzido por iodo. Ele remete especificamente à doença de Graves induzida pelo iodo, mas é utilizado com frequência para fazer referência a qualquer tipo de hipertireoidismo induzido por essa substância. Esse fenômeno ocorre a partir de dois padrões de disfunção tireoidiana subjacentes: pacientes com bócio nodular com áreas de autonomia e indivíduos com anticorpos antirreceptor do TSH do tipo estimulatório.

A gonadotrofina coriônica humana, uma glicoproteína com alta homologia com o TSH, pode causar hipertireoidismo gestacional transitório. Esse tipo de hipertireoidismo pode também ocorrer na presença de coriocarcinoma, gestação molar ou tumor de células germinativas.

SINAIS E SINTOMAS

A sintomatologia depende da gravidade da tireotoxicose, da duração da doença, da suscetibilidade individual ao excesso de hormônio tireoidiano e da idade do paciente.

Os principais sintomas, sinais e achados de exames complementares, que não os de função tireoidiana, estão citados no Quadro 22.2.

Hipertireoidismo apatético: quadro mascarado de tireotoxicose que ocorre em idosos. Caracteriza-se por astenia, emagrecimento, depressão e ausência de sinais simpaticomiméticos, como taquicardia e tremores.

QUADRO 22.1 Principais causas de tireotoxicose

Hipertireoidismo

- Estimulação do tecido tireoidiano mediada por anticorpos: doença de Graves
- Funcionamento autônomo do tecido tireoidiano: bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico, exposição a iodo (efeito Jod-Basedow)
- Funcionamento autônomo de tecido tireoidiano heterotópico: teratoma ovariano (*Struma ovarii*), câncer tireoidiano diferenciado metastático
- Secreção excessiva de TSH: adenoma hipofisário secretor de TSH
- Homologia com TSH: gonadotrofina coriônica humana (tumores secretores ou gestação)

Tireotoxicose não hipertireóidea

- Ingestão de hormônio tireoidiano exógeno: farmacológicos (levotiroxina, liotironina, preparações combinadas), não farmacológicos (suplementos dietéticos), carnes mal processadas (com presença de tecido tireoidiano)
- Inflamação causando liberação de hormônio tireoidiano endógeno: tireoidite subaguda, tireoidite autoimune

Fonte: Adaptado de Goldman e Ausiello.¹

Crise tireotóxica: síndrome resultante de tireotoxicose grave e sustentada, que pode ser precipitada por doença aguda, cirurgia ou tratamento com iodo radioativo. Caracteriza-se por febre, taquiarritmias atriais, insuficiência cardíaca, náusea e vômito, diarreia e convulsões. Podem haver alterações do estado mental, como agitação, *delirium*, psicose e coma.

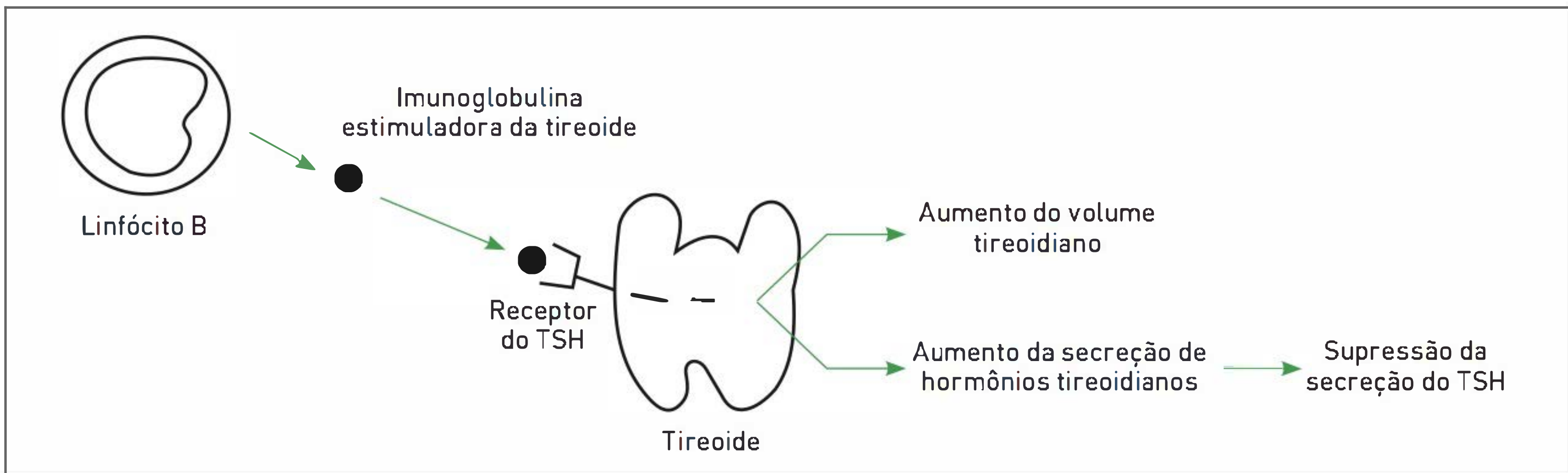
Os achados clínicos, como os que estão a seguir, também podem fornecer uma indicação da causa da tireotoxicose:

Doença de Graves: oftalmopatia e dermopatia são patognomônicos. No Quadro 22.3, constam os achados específicos dessa doença.

Bócio nodular tóxico: um ou mais nódulos discretos podem ser palpados.

Tireoidite subaguda: tireoide modestamente aumentada, muito sensível e firme. Uma gravidez recente sugere a possibilidade de tireoidite indolor. (Ver Capítulo Tireoidites.)

Adenomas hipofisários secretores de TSH: sinais e sintomas decorrentes da presença de uma massa selar expansiva, síndromes associadas a cossecreção de outros hormônios de hipófise anterior (hormônio de cresci-

**FIGURA 23.1**

Esquema da patogênese do hipertireoidismo na doença de Graves.

QUADRO 22.2 Principais sintomas, sinais e achados de exames complementares da tireotoxicose

Sintomas

- Hiperatividade, irritabilidade
- Intolerância ao calor e sudorese
- Palpitações
- Fadiga e fraqueza
- Perda de peso apesar do aumento de apetite
- Diarreia e hiperdefecação
- Poliúria
- Oligomenorreia, perda de libido, disfunção erétil
- Insônia, dificuldade de concentração

Sinais

- Taquicardia sinusal ao repouso, fibrilação atrial em idosos
- Tremor fino nas mãos
- Eritema palmar, onicólise
- Bócio
- Pele quente e úmida
- Fraqueza muscular, miopatia proximal sem fasciculações
- Retração palpebral, proptose, edema periorbital
- Sinal de *lid-lag* (retardo na descida da pálpebra superior quando o globo ocular é movido para baixo)
- Hipertensão sistólica
- Ginecomastia
- Reflexos tendinosos profundos vigorosos
- Agitação, nervosismo
- Paralisia flácida (paralisia periódica hipocalêmica)

Exames complementares

- Osteopenia e osteoporose
- Hipercalcemia leve, hiper calciúria
- Aumento de fosfatase alcalina e transaminases
- Aumento de ferritina e enzima conversora da angiotensina
- Diminuição do colesterol total e LDL
- Eletrocardiograma com taquicardia sinusal ou taquiarritmias (fibrilação atrial)
- Radiografia de tórax com cardiomegalia

QUADRO 22.3 Achados específicos de tireotoxicose doença de Graves

Exame da tireoide

- Tireoide difusamente aumentada com contorno liso ou levemente lobulado
- Sopros audível ou frêmito palpável

Exame ocular

Oftalmopatia: sensação de corpo estranho, desconforto ocular, lacrimejamento, proptose (ou exoftalmia), edema periorbital, quemose (edema conjuntival), diplopia, papiledema, comprometimento de campos visuais periféricos e, se não tratado, amaurose

Exame dermatológico

Dermopatia: apresenta-se mais frequentemente na região pré-tibial (mixedema pré-tibial) e caracteriza-se por uma lesão em placa com espessamento da pele, aspecto de casca de laranja e coloração violácea

mento, prolactina ou hormônio adrenocorticotrófico) ou hipopituitarismo.

DIAGNÓSTICO

Quando há sintomas clássicos de tireotoxicose, incluindo perda de peso mesmo com muito apetite, intolerância ao calor, palpitações, tremores e hiperdefecação, o diagnóstico clínico é mais fácil. No entanto, ele pode ser dificultado por apresentação de sintomas comuns inespecíficos.

No adenoma hipofisário secretor de TSH, também são evidenciados níveis elevados de subunidade alfa do TSH (Tab. 22.1), bem como tumor hipofisário na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética.

TABELA 22.1 Diagnóstico laboratorial

Achados	Diagnóstico
↓TSH, ↑ T3, ↑ T4 livre	Hipertireoidismo primário, tireoidites
↓TSH, ↑ T3, ↔ T4 livre	Hipertireoidismo primário com T3 toxicose
↓TSH, ↔ T3, ↑ T4 livre	Hipertireoidismo primário com T4 toxicose
↓TSH, ↔ T3, ↔ T4 livre	Hipertireoidismo subclínico
↑ ou ↔ TSH, ↑ T3, ↑ T4 livre	Hipertireoidismo secundário (adenoma hipofisário secretor de TSH)

↓, diminuído; ↑, aumentado; ↔, normal.

Fonte: Adaptada de Paauw.²

Na Figura 22.2, tem-se um fluxograma para avaliação diagnóstica de pacientes com hipertireodismo.

Confirmado o diagnóstico de tireotoxicose, é importante definir sua causa de base para determinar o tratamento mais adequado.

A presença de anticorpo antirreceptor do TSH (TRAb) é específica para doença de Graves, indicando doença ativa.

A ultrassonografia de tireoide pode confirmar a presença de um nódulo solitário ou múltiplos nódulos tireoidianos. Radiografia e tomografia de tórax podem evidenciar um bócio subesternal.

Na cintilografia de tireoide, a captação de radiotraçador pode ajudar a definir o diagnóstico (Tab. 22.2).

TRATAMENTO

Para a escolha do tratamento, deve-se considerar a etiologia de base da tireotoxicose.

As principais modalidades terapêuticas são as seguintes:

Betabloqueadores: ajudam a aliviar as manifestações simpaticomiméticas (p. ex., palpitações, tremores, ansiedade) da tireotoxicose, independente da etiologia de base.

Drogas antitireoidianas: o mecanismo de ação das tionamidas (metimazol e propiltiouracil) está esquematizado na Figura 22.3.

O propiltiouracil e o metimazol inibem a função da tireoperoxidase, reduzindo a oxidação e a organificação do iodo. Em vista disso, ambos são utilizados para o tratamento de tireotoxicose causada por produção glandular excessiva de hormônio tireoidiano em casos em que há possibilidade de remissão do hipertireoidismo ou quando a tireotoxicose deve ser atenuada antes do tratamento com radioiodo ou cirurgia.

Iodo radioativo: causa destruição progressiva das células tireoidianas e pode ser usado como tratamento

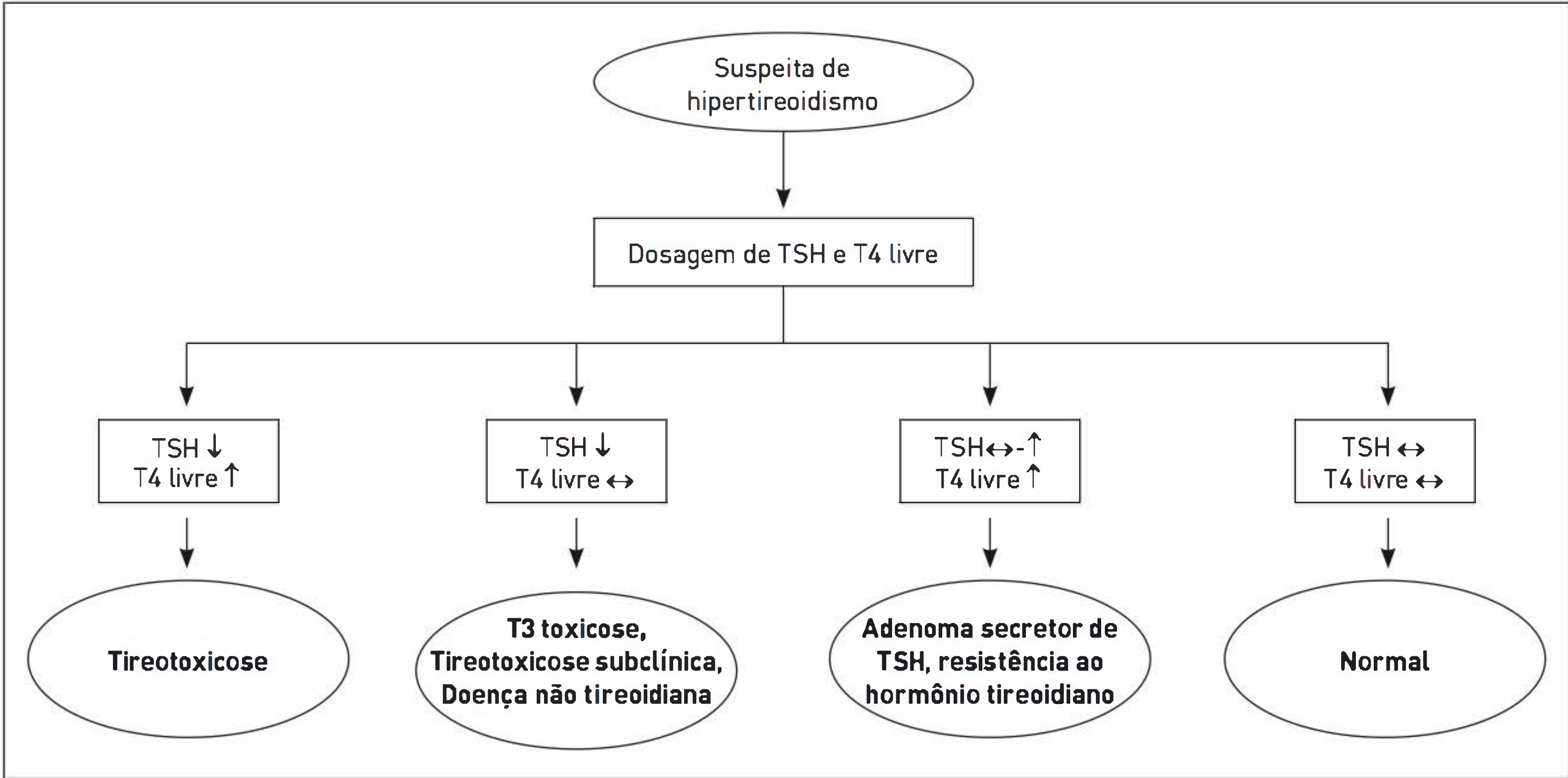


FIGURA 22.2

Fluxograma para avaliação diagnóstica de pacientes com hipertireoidismo.

↓, diminuído; ↑, aumentado; ↔, normal.

Fonte: Adaptada de Goldman e Ausiello.¹

TABELA 22.2 Captação de radiotraçador na cintilografia de tireoide

Padão encontrado na cintilografia	Diagnóstico
Captação fracional de 24 horas difusamente aumentada e homogênea	<ul style="list-style-type: none">Doença de GravesAdenoma hipofisário secretor de TSH
Captação em um foco solitário e intenso, com supressão no restante da tireoide	<ul style="list-style-type: none">Adenoma tóxico
Focos heterogêneos com captação aumentada, intercalados com regiões com captação diminuída	<ul style="list-style-type: none">Bócio multinodular tóxico
Captação mínima ou ausente	<ul style="list-style-type: none">Tireoidite subaguda e autoimuneHipertireoidismo induzido por iodoIntoxicação exógena por hormônio tireoidiano
Captação em locais extracervicais	<ul style="list-style-type: none">Tecido tireoidiano ectópico

Fonte: Adaptada de Paauw.²

administrados em combinação com tionamidas para tratar pacientes com tireotoxicose grave.

Tratamento cirúrgico: indicado em casos de bócios muito volumosos, presença de sintomas compressivos locais, nódulos com suspeita de malignidade, preferência do paciente, contraindicação a outras terapias.

Os principais efeitos adversos dos tratamentos para tireotoxicose estão listados na Tabela 22.3.

O tratamento da oftalmopatia inclui lágrimas artificiais, óculos escuros, cabeceira da cama elevada e tam-

TABELA 22.3 Principais efeitos adversos dos tratamentos para tireotoxicose

Tratamento	Efeitos adversos
Tionamidas	Fracos: <i>rash</i> , urticária Fortes: agranulocitose, necrose hepática, colestase
Betabloqueadores	Obstrução de via aérea em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva
Solução de iodo	Inflamação de glândula salivar
Glicocorticoides	Complicações a longo prazo: intolerância à glicose, perda óssea, atrofia muscular
Radioiodo	Tireoidite aguda por radiação
Tireoidectomia	Hipoparatiroidismo e lesão do nervo laríngeo recorrente

inicial ou em recaídas após terapia com drogas antitireoidianas.

Outras drogas: solução de Lugol (potássio iodado), contrastes radiológicos iodados e glicocorticoides são

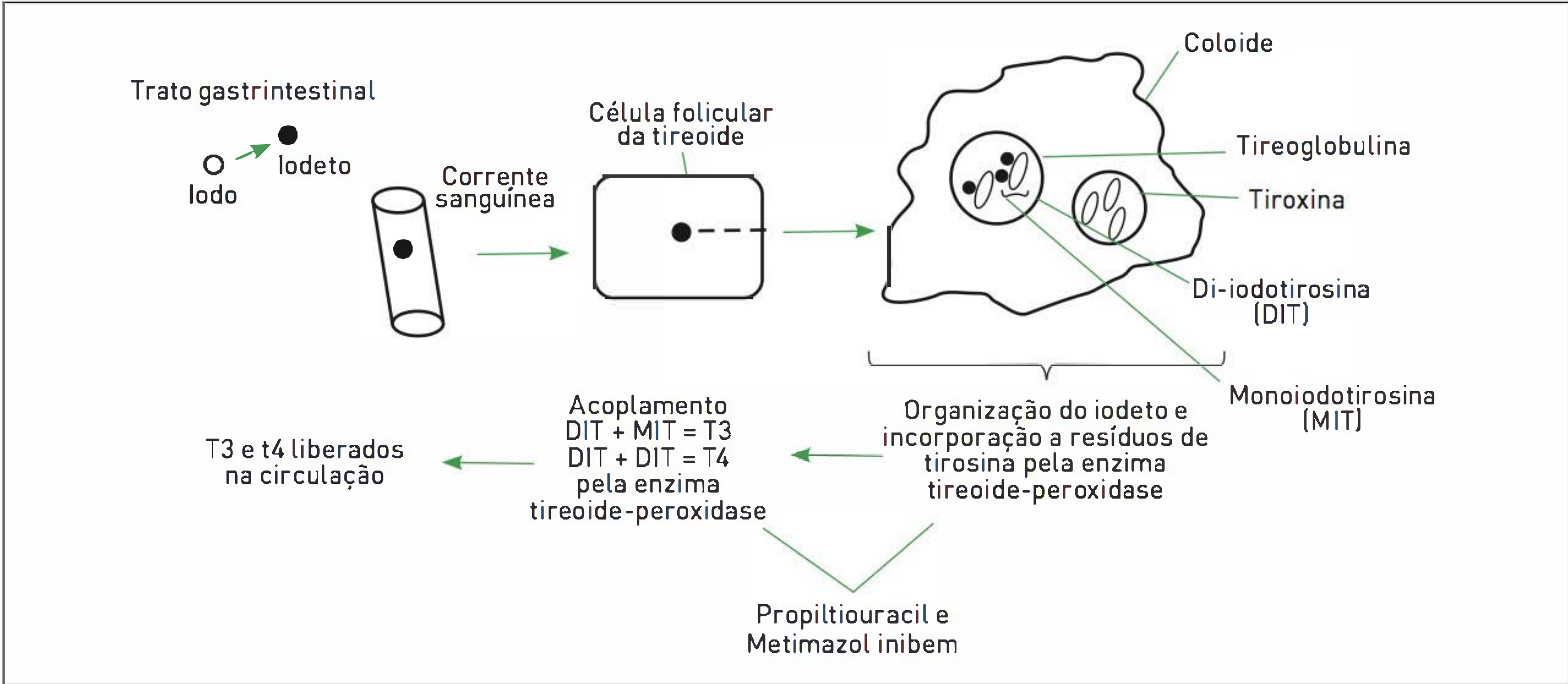


FIGURA 22.3 Mecanismo de ação das tionamidas.

pões oculares para dormir, glicocorticoides, irradiação da órbita, cirurgia.

O tratamento da dermopatia da doença de Graves inclui curativos com glicocorticoides tópicos.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso relatado neste capítulo é caracterizado por achados clássicos de hipertireoidismo e especificamente de doença de Graves. O sopro tireoidiano, a exoftalmia e a lesão pré-tibial (mixedema pré-tibial) são achados típicos dessa doença autoimune. O tabagismo e a história familiar são considerados fatores de risco para doença de Graves.

Níveis suprimidos de TSH e elevados de T4 livre e T3 confirmaram o diagnóstico de hipertireoidismo, e presença de anticorpos antirreceptor do TSH (TRAb) e captação difusamente aumentada e homogênea de radiotraçador na cintilografia de tireoide corroboraram para o diagnóstico clínico de doença de Graves.

Com relação ao tratamento da doença de Graves, de 10 a 20% dos pacientes apresentam remissão espontânea, e cerca de 50% tornam-se hipotireóides após 20 a 30 anos sem qualquer tratamento (por destruição da tireoide pelo processo autoimune).

REFERÊNCIAS

1. Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

2. Paauw D, editor. Basic boards 2: enhancement to MKSAP. Philadelphia: ACP; 2009.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.

Gregory A. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594-605.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams tratado de endocrinologia. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

Pearce EN. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ*. 2006;332(7554):1369-73.

Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Hipotireoidismo

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 62 anos, branca, comparece ao posto de saúde devido a cansaço, ganho de peso, constipação e sintomas depressivos há cerca de quatro meses. Ela relata também dislipidemia e afirma não utilizar medicamentos, nem ter feito cirurgias prévias. Ao realizar exame físico, a paciente apresenta edema bipalpebral, frequência cardíaca de 64 bpm, pressão arterial de 130/100 mmHg, ausculta cardíaca com hipofonese de bulhas, pele seca, fala arrastada e macroglossia. Na investigação complementar, há coleta para dosagem sérica de hormônio tireoestimulante (TSH) e tiroxina livre (T4L).

DEFINIÇÃO

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos – tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) –, com consequente lentificação generalizada dos processos metabólicos.

A terminologia hipotireoidismo central é preferível a hipotireoidismo secundário e terciário, uma vez que nem sempre é possível fazer a distinção entre causas hipofisárias e hipotalâmicas.

O hipotireoidismo pode ser classificado em primário, secundário e terciário (Tab. 23.1).

Na Figura 23.1, tem-se um esquema do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e a localização das alterações nos três tipos de hipotireoidismo.

EPIDEMIOLOGIA

O hipotireoidismo primário corresponde a 95% do total de casos de hipotireoidismo (Quadro 23.1).

TABELA 23.1 Classificação do hipotireoidismo

Classificação	Causa
Primário	Causado por disfunção intrínseca da glândula tireoide, resultando em deficiência na síntese e na secreção dos hormônios tireoidianos
Secundário	Causa hipofisária por deficiência de tireotrofina (TSH)
Terciário	Causa hipotalâmica por deficiência de hormônio liberador da tireotrofina (TRH)

QUADRO 23.1 Causas mais comuns de hipotireoidismo primário

Países/áreas desenvolvidas, incluindo o Brasil	Países/áreas subdesenvolvidas
1ª Tireoidite de Hashimoto (doença autoimune)*	1ª Deficiência de iodo na dieta
2ª Tratamento de hipertireoidismo com cirurgia (tireoidectomia) ou radioiodo**	

* Para obter mais informações, ver Capítulo Tireoidites.

** Para obter mais informações, ver Capítulo Hipertireoidismo.

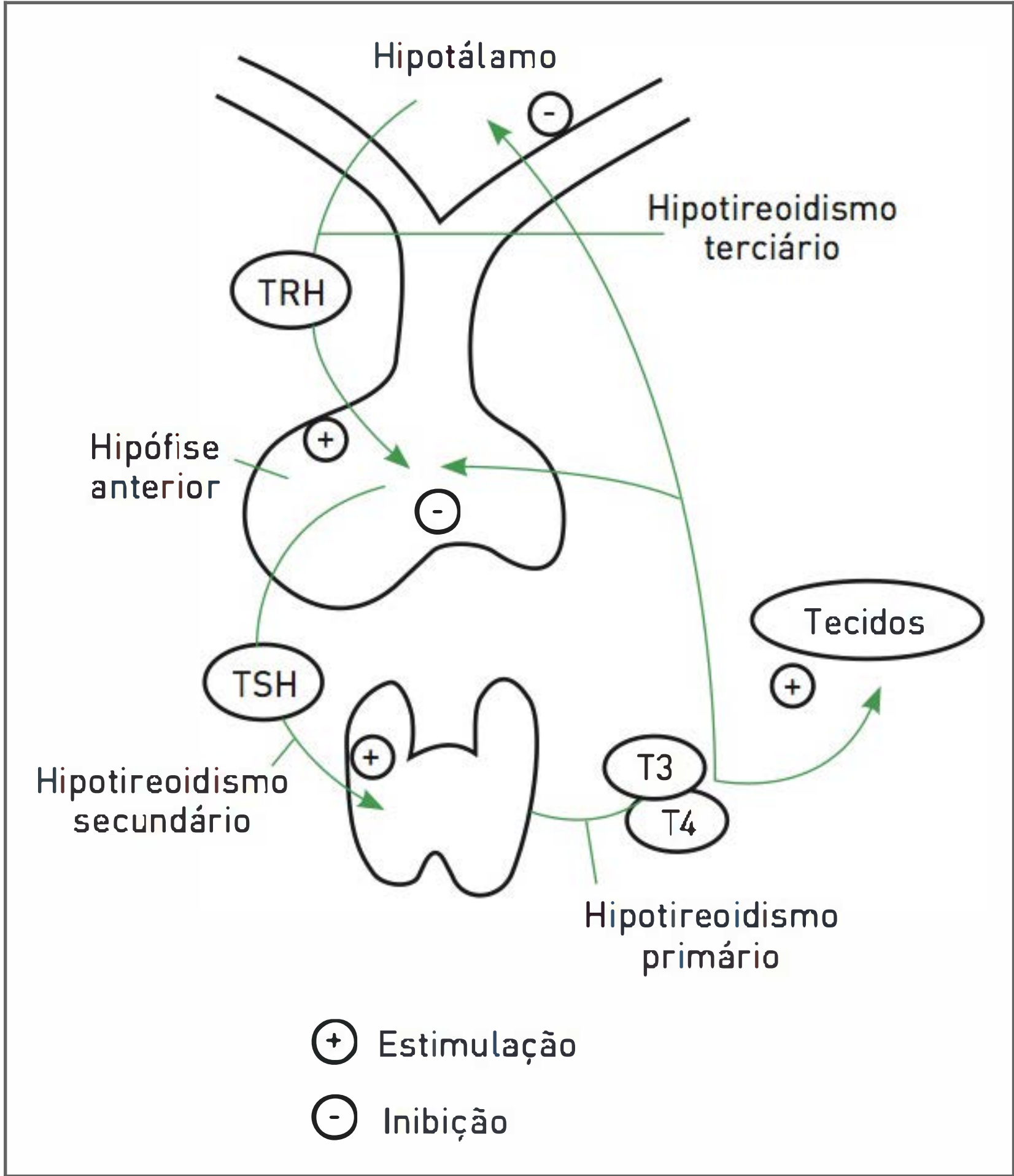


FIGURA 23.1 Funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e localização das alterações conforme o tipo de hipotireoidismo.

A incidência anual de hipotireoidismo autoimune é de 4 para cada 1.000 mulheres e de 1 para cada 1.000 homens. A idade média de diagnóstico é aos 60 anos, e a prevalência aumenta com a idade.

O hipotireoidismo subclínico afeta 6 a 8% das mulheres (10% acima dos 60 anos) e 3% dos homens.

Já o hipotireoidismo central é raro, representando menos de 1% de todos os casos (Tab. 23.2).

ETIOLOGIA

As principais causas do hipotireoidismo estão listadas no Quadro 23.2.

A tireoidite autoimune (tireoidite de Hashimoto) é uma condição em que uma alteração da imunidade mediada por células T causa a destruição do tecido tireoidiano e prejudica o funcionamento da glândula. No exame histológico, há infiltrado linfocítico e fibrose.

Drogas e contrastes radiológicos podem reduzir a liberação ou bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos em função da quantidade excessiva de iodo que apresentam. O lítio também aumenta a quantidade de iodo intratireoidiano, inibe o acoplamento de resíduos de iodotirosina para formar iodotironinas (T4 e T3) e inibe a liberação de T4 e T3. No entanto, a predisposição ao hipotireoidismo é maior quando há doença autoimune subjacente.

TABELA 23.2 Causas mais frequentes de hipotireoidismo central

Adultos	Crianças
Lesões tumorais na região hipotálamo-hipofisária	Craniofaringiomas
Tratamento cirúrgico e/ou radioterápico dessas lesões	Irradiação craniana para disgerminoma ou neoplasias hematológicas

QUADRO 23.2 Principais causas do hipotireoidismo

Hipotireoidismo primário <ul style="list-style-type: none">• Autoimune: tireoidite de Hashimoto,* tireoidite atrófica• Iatrogênico: tratamento com radioiodo, tireoidectomia, radioterapia externa do pescoço• Drogas: excesso de iodo (contrastes iodados, amiodarona), lítio, tionamidas (metimazol e propiltiouracil), ácido para-aminossalicílico, interferon-α, interleucina-2, aminoglutetimida, fenilbutazona, talidomida, etionamida, estavudina• Congênito: agenesia ou ectopia da glândula tireoide, dis-hormonogênese, mutação do receptor do TSH, defeitos na biossíntese dos hormônios tireoidianos• Deficiência de iodo• Doenças infiltrativas: amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, escleroderma, cistinose, tireoidite de Riedel• Inflamatório: tireoidite silenciosa, tireoidite pós-parto, tireoidite subaguda*
Hipotireoidismo central <ul style="list-style-type: none">• Hipopituitarismo: tumores, cirurgia ou irradiação de hipófise, doenças infiltrativas (hemocromatose, tuberculose, infecção fúngica), síndrome de Sheehan (necrose hipofisária pós-parto), trauma, formas genéticas de deficiência combinada de hormônios hipofisários, apoplexia hipofisária, hipofisite linfocítica, lesões estruturais congênitas• Deficiência isolada de TSH ou inatividade• Tratamento com bexaroteno• Doenças hipotalâmicas: tumores, trauma, doenças infiltrativas, idiopático, doenças inflamatórias (sarcoidose, vasculite), lesões estruturais congênitas
Síndrome de resistência do hormônio tireoidiano

SINAIS E SINTOMAS

A apresentação clínica depende da idade, do sexo e das condições físicas do paciente, bem como da intensidade do hipotireoidismo. Os sintomas da doença são muitas vezes inespecíficos, e vários pacientes com hipotireoidismo bioquímico podem ser assintomáti-

* Para obter mais informações, ver Capítulo Tireoidites.

cos ou oligossintomáticos. Além disso, pacientes com hipotireoidismo central tendem a apresentar menos variedades de sintomas.

Os principais sinais e sintomas e as anormalidades encontradas em outros exames que não os de função tireoidiana estão citados no Quadro 23.3.

QUADRO 23.3 Principais sinais, sintomas e anormalidades do hipotireoidismo

Sintomas

- Astenia, fraqueza, sonolência
- Pele seca, fragilidade ungueal, madarose (rarefação do terço distal das sobrancelhas)
- Intolerância ao frio
- Perda de cabelo
- Dificuldade de concentração e memória
- Constipação
- Ganho ponderal apesar da redução do apetite
- Dispneia ao realizar esforços
- Rouquidão
- Menorragia, oligomenorreia e amenorreia; diminuição da libido
- Parestesia e mialgia
- Audição prejudicada
- Depressão
- Galactorreia

Sinais

- Pele seca, descamativa e áspera
- Extremidades frias
- Face, mãos e pés edemaciados
- Macroglossia
- Carotenemia
- Alopecia difusa
- Bradicardia
- Lentificação de movimentos e fala
- Lentificação dos reflexos tendinosos
- Síndrome do túnel do carpo
- Derrame pleural e pericárdico, ascite
- Hipertensão diastólica
- Hipofonese de bulhas cardíacas

Exames complementares

- Anemia normo ou macrocítica
- Hiponatremia
- Hipoglicemia
- Aumento do colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos
- Aumento dos níveis séricos de creatinofosfoquinase, prolactina, homocisteína, transaminases, desidrogenase, creatinina, ácido úrico e magnésio
- Proteinúria discreta
- Hipocalcemia leve
- Eletrocardiograma com bradicardia sinusal e baixa voltagem nas derivações de membros
- Radiografia de tórax e ecocardiograma com derrame pericárdico

O hipotireoidismo grave de longa duração não diagnosticado ou tratado inadequadamente pode culminar em **coma mixedematoso**, caracterizado por hipotermia, bradicardia, hipotensão, alteração do estado mental e falência orgânica múltipla.

Em casos de hipotireoidismo congênito, a maioria das crianças é assintomática ao nascimento e menos de 10% apresentam-se com icterícia fisiológica prolongada, problemas relacionados à amamentação, choro rouco, constipação, sonolência, hipotonia, macroglossia, maturação óssea atrasada e hérnia umbilical. Se o tratamento não é instituído, ocorre dano neurológico permanente, baixa estatura e atraso do desenvolvimento puberal, quadro denominado cretinismo.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipotireoidismo é estabelecido com dados da história do paciente e exame físico, associado à avaliação hormonal (TSH e T4 livre), a qual é imprescindível para a confirmação do diagnóstico.

Caso haja suspeita de hipotireoidismo primário, a investigação pode começar apenas com a dosagem de TSH. Se este estiver alterado, deve-se solicitar T4 livre.

Em casos de hipotireoidismo primário, evidencia-se um nível sérico de TSH elevado. Medidas do T4 livre confirmam o diagnóstico positivo para a doença e caracterizam sua gravidade. Um T4 livre baixo associado a TSH persistentemente elevado estabelece o diagnóstico de hipotireoidismo primário franco, enquanto um T4 livre normal com TSH elevado caracteriza hipotireoidismo primário subclínico.

Para diagnóstico de hipotireoidismo central, o nível do TSH não é confiável para avaliação da função tireoidiana. O T4 livre deve ser dosado, e um nível baixo ou normal baixo pode confirmar o diagnóstico. O TSH nesses pacientes pode ser baixo, normal ou mesmo um pouco elevado.

O diagnóstico de hipotireoidismo congênito é realizado por meio de dosagem de TSH e T4 no teste do pezinho.

Na Figura 23.2, há um fluxograma para avaliação diagnóstica de pacientes com hipotireoidismo.

TRATAMENTO

O tratamento consiste na administração de levotiroxina em uma dose única diária, em jejum.

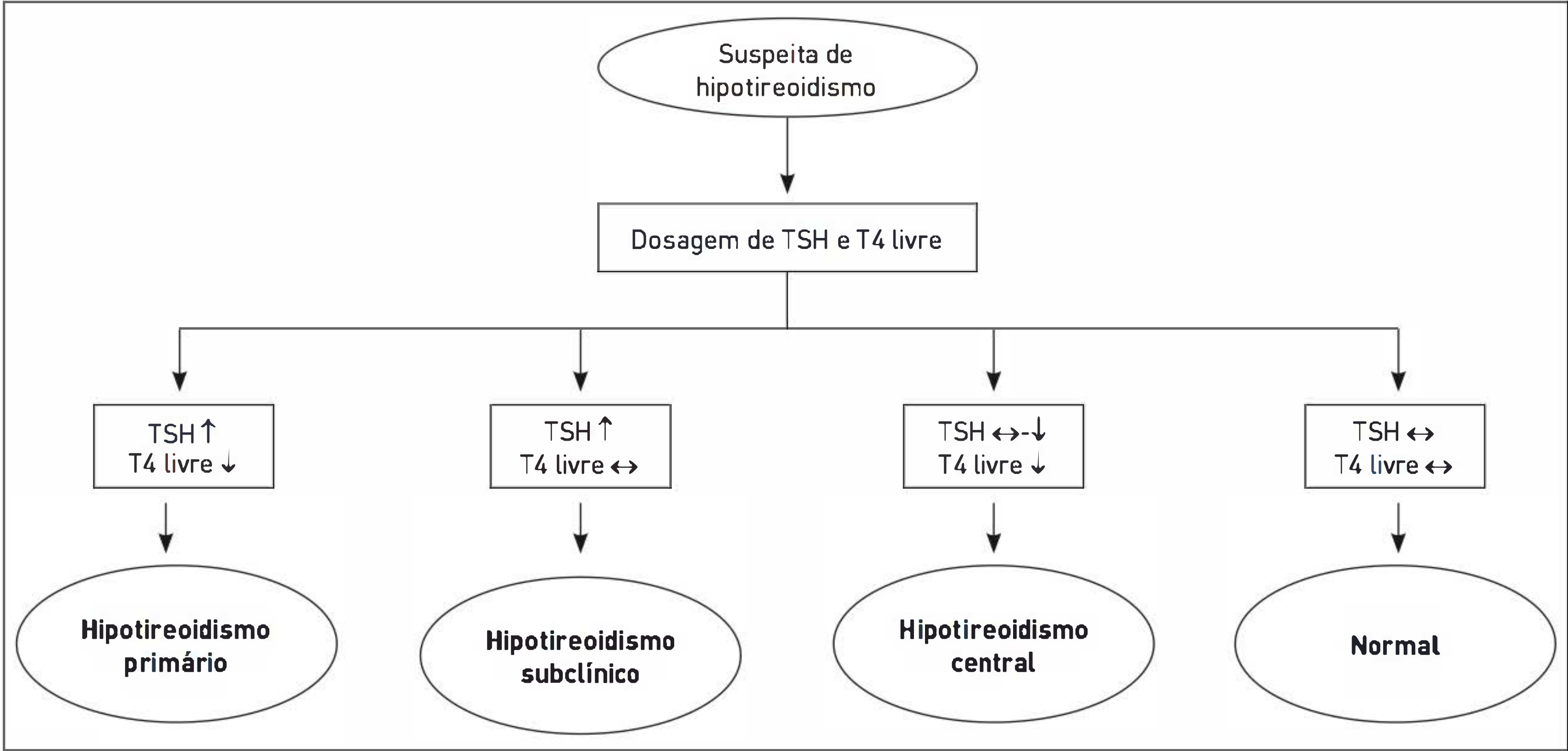


FIGURA 23.2
Fluxograma para avaliação diagnóstica de pacientes com hipotireoidismo.
↓, diminuído; ↑, aumentado; ↔, normal.
Fonte: Adaptada de Goldman e Ausiello¹ e Vilar².

No hipotireoidismo primário, a adequação do tratamento e a resposta podem ser avaliadas com a dosagem de TSH e, no hipotireoidismo central, com o nível de T4 livre.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso relatado neste capítulo é de uma paciente com sintomas e sinais inespecíficos, como costuma ocorrer com pacientes com hipotireoidismo.

O diagnóstico do hipotireoidismo tem como base principalmente testes laboratoriais, em vista da falta de especificidade das manifestações clínicas típicas. No caso em questão, a paciente realizou dosagem de TSH e T4 livre, sendo que o nível do primeiro estava aumentado, e o do segundo, diminuído. Como a paciente não tinha história de cirurgia, irradiação no pescoço ou uso de medicamentos, foram solicitados anticorpos, os quais forneceram resultados positivos e confirmaram o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, a causa mais comum de hipotireoidismo primário no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
2. Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.
Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. Harrison’s principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
Roberts CGP, Landerson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363(9411):793-803.
Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Tireoidites

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente de sexo feminino, 43 anos, procura o serviço de emergência devido a dor e aumento de volume na região cervical anterior associado à febre de aproximadamente 39°C, tremores e palpitações há quatro dias. Ela relata que, na semana anterior ao início do quadro, já apresentava mal-estar, astenia, mialgia generalizada e febrículas. Ao realizar exame físico, verificam-se glândula tireoide com volume aumentado, endurecida e dolorosa à palpação, frequência cardíaca de 124 bpm, temperatura de 38,8°C e tremores em extremidades. Na avaliação complementar, evidenciam-se velocidade de sedimentação das hemácias (VHS) de 92 mm/h, hormônio tireoestimulante (TSH) diminuído, e tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) aumentados.

DEFINIÇÃO

As tireoidites consistem em uma variedade de doenças correlatas caracterizadas por um processo inflamatório ou infeccioso da tireoide. Geralmente são classificadas, de acordo com a evolução clínica, em tireoidites agudas, subagudas e crônicas (Tab. 24.1).

TIREOIDITE AGUDA (SUPURATIVA, PIOGÊNICA OU BACTERIANA)

Definição

A tireoidite aguda é uma infecção da glândula tireoide geralmente de etiologia bacteriana.

Epidemiologia

Esse tipo de tireoidite é uma doença rara, mas sua prevalência tem aumentado devido à elevação no número de pacientes imunodeprimidos. Ela ocorre com mais frequência em indivíduos com doença tireoidiana prévia (câncer, tireoidite de Hashimoto e bócio multinodular), anomalias congênitas (persistência do ducto tireoglosso ou presença de fístula do seio piriforme), imunodeprimi-

TABELA 24.1 Classificação das tireoidites

Tipos	Etiologia
Aguda	
Supurativa	Bacteriana
Subaguda	
Granulomatosa ou de De Quervain	Viral
Linfocítica ou indolor	Autoimune
Pós-parto	Autoimune
Crônica	
Tireoidite de Hashimoto	Autoimune
Tireoidite de Riedel	Idiopática

Fonte: Adaptada de Vilar.¹

dos (uso de agentes imunossupressores, infecção por HIV etc.), debilitados ou idosos. Além disso, é mais prevalente em crianças do que em adultos.

Patogênese

A infecção do tecido tireoidiano pode ser o resultado de invasão direta de patógenos por fístulas entre a tireoide e o seio piriforme ou entre a tireoide e a pele, ou também por disseminação hematogênica.

Na Figura 24.1, tem-se um esquema embriológico, em corte horizontal, da persistência do ducto tireoglosso e da fístula do seio piriforme.

Em geral, a tireoidite aguda ou supurativa tem origem bacteriana. Os principais agentes etiológicos dessa tireoidite estão citados no Quadro 24.1.

Histologicamente, há um infiltrado de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos, que pode estar associado à franca necrose tireoidiana e à formação de abscesso (Fig. 24.2).

Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas da tireoidite aguda constam no Quadro 24.2.

Diagnóstico

O diagnóstico fundamenta-se na história e no exame físico do paciente, e é confirmado por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) da tireoide. O material retirado deve ser submetido à bacterioscopia e à cultura para tentar identificar o agente causador.

A ultrassonografia da tireoide geralmente permite a localização de um possível abscesso e/ou de um processo supurativo.

Para a detecção de uma possível fístula entre o seio piriforme e a tireoide, deve-se realizar um exame com bário.

Em geral, a função tireoidiana é normal, mas tanto tireotoxicose quanto hipotireoidismo podem ocorrer. Por isso, deve-se acompanhar a função tireoidiana do paciente durante o diagnóstico e o tratamento.

QUADRO 24.1 Principais agentes etiológicos da tireoidite aguda ou supurativa

Mais comuns

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*

Menos frequentes

- Outras bactérias: *Salmonella*, *Clostridium septicum*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus não aureus*, *Pasteurella multocida* e meningococo.

Outros

- Fungos (*Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* e *Nocardia asteroides*)
- *Pneumocystis jiroveci*
- Sífilis
- Tuberculose
- Parasitoses

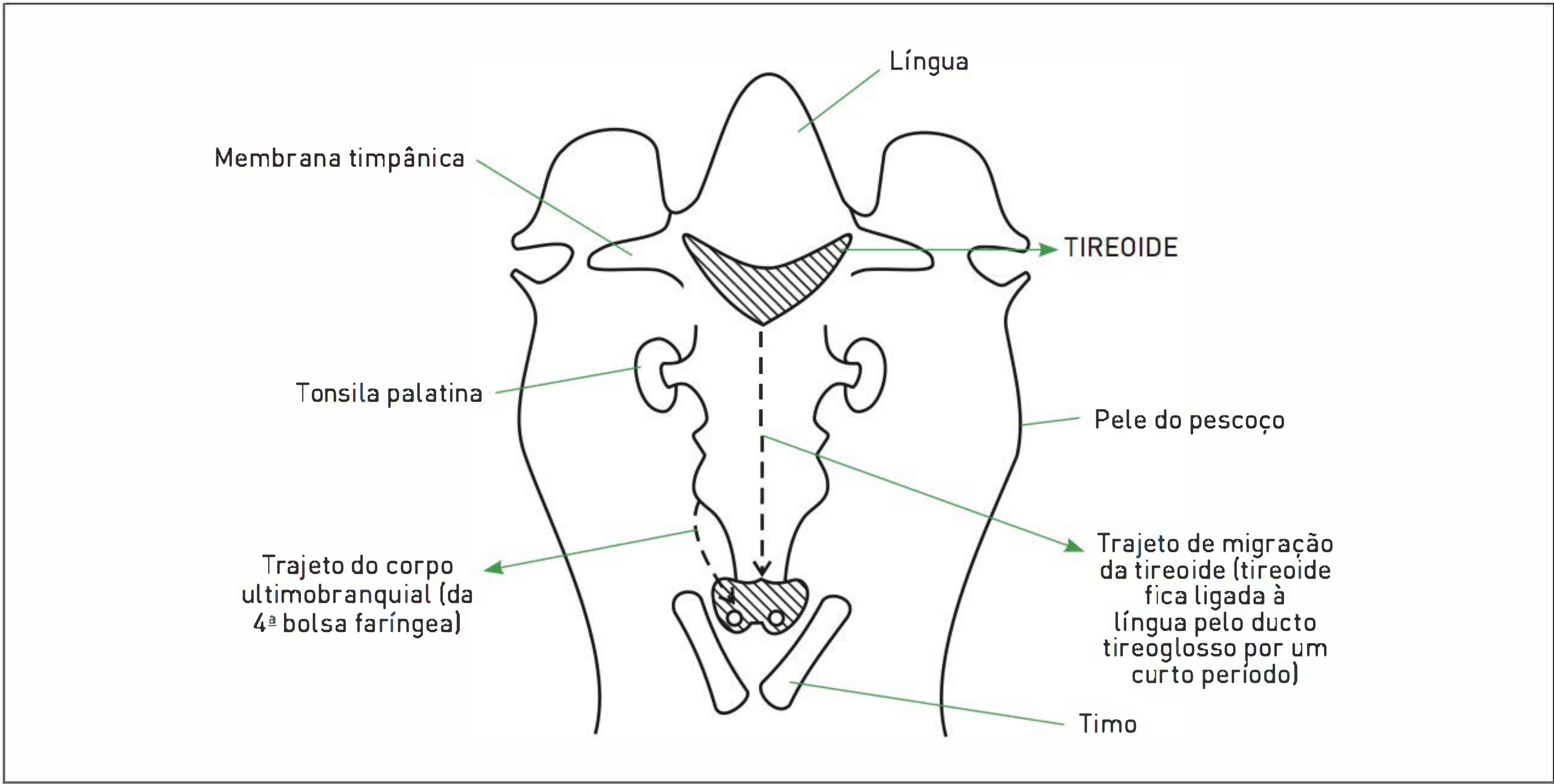


FIGURA 24.1

Esquema embriológico da persistência do ducto tireoglosso e da fístula do seio piriforme. Persistência do ducto tireoglosso = não degeneração e desaparecimento do ducto após a descida da tireoide. Fístula do seio piriforme = persistência de remanescentes do corpo ultimobrânquial na sua via de migração.

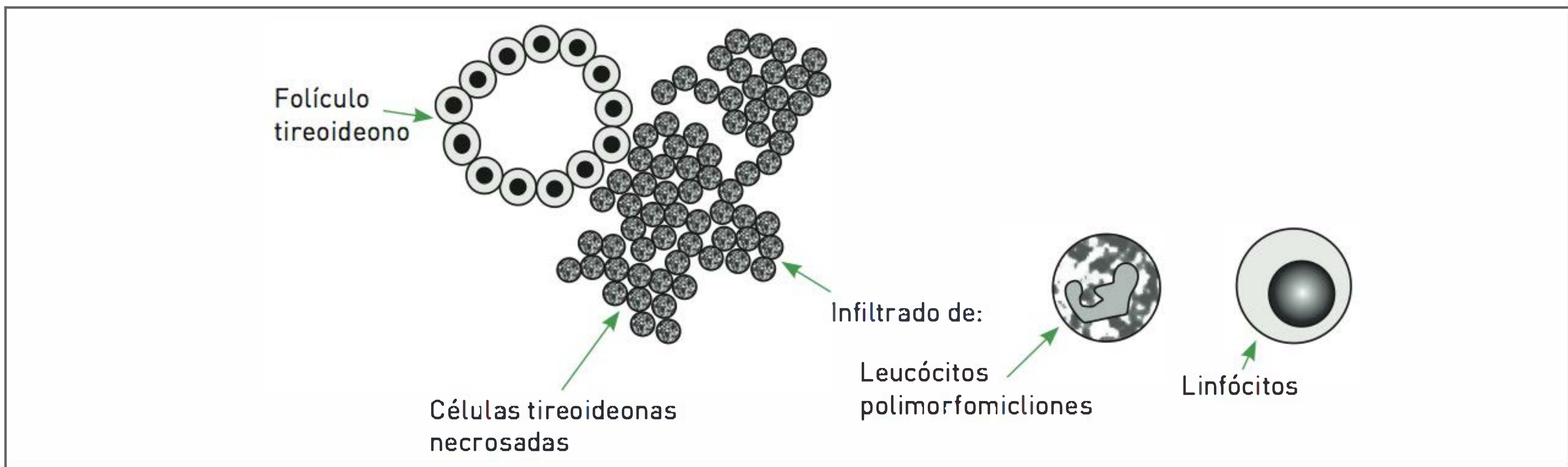


FIGURA 24.2

Aspectos histológicos mostrando infiltrado de leucócitos polimorfonucleares e linfócitos associado à necrose de tecido tireoideano.

QUADRO 24.2 Principais sinais e sintomas da tireoidite aguda

- Sintomas precedidos por uma infecção aguda do trato respiratório superior
- Dor cervical anterior unilateral de início súbito
- Febre
- Manifestações sistêmicas de infecção (febre, sudorese, astenia, calafrios)
- Tireoide com edema assimétrico, dor, calor, consistência flutuante e pele eritematosa
- Linfonomegalia cervical

■ Tratamento

Para o tratamento dessa tireoidite, devem-se realizar antibioticoterapia apropriada (orientada por bacterioscopia e cultura do material obtido pela PAAF) e drenagem cirúrgica do abscesso e excisão do seio piriforme a fim de prevenir a recorrência da doença.

TIROIDITE DE DE QUERVAIN (SUBAGUDA DOLOROSA OU GRANULOMATOSA)

■ Definição

A tireoidite de De Quervain é um processo inflamatório autolimitado na glândula tireoide que se acredita seja de etiologia viral.

■ Epidemiologia

Essa tireoidite afeta principalmente indivíduos entre 30 e 50 anos de idade e raramente ocorre em crianças. A incidência é cinco vezes maior em mulheres. Frequentemente segue uma infecção do trato respiratório superior, e sua

incidência é mais comum no verão, correlacionando-se com o pico de incidência do enterovírus. Há recorrência da doença em apenas 2% dos pacientes.

■ Patogênese

As etiologias propostas para a tireoidite de De Quervain constam no Quadro 24.3.

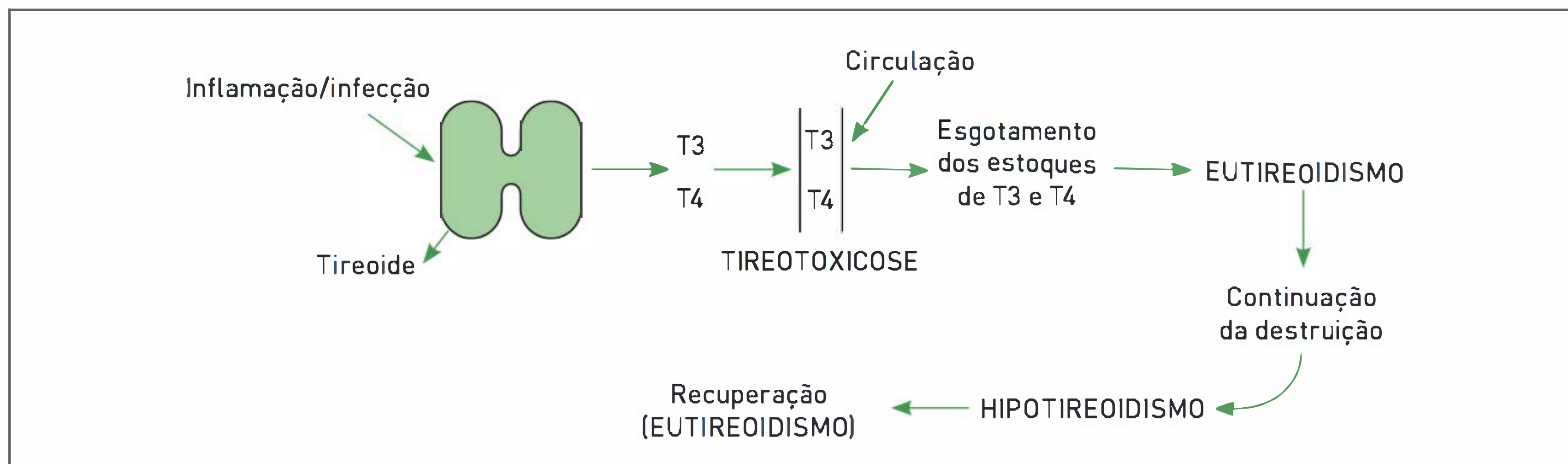
Em casos de tireoidite de De Quervain, ocorre uma inflamação granulomatosa da tireoide com destruição folicular e liberação dos hormônios tireoideanos, o que geralmente resulta em tireotoxicose transitória (com duração de algumas semanas). Após, há uma fase de eutireoidismo, mas a continuação da destruição tireoideana leva a uma fase de hipotireoidismo em função da depleção dos estoques de hormônio e comprometimento da capacidade biossintética da glândula. Após algumas semanas, ocorre restauração do eutireoidismo na maioria dos pacientes (Fig. 24.3).

■ Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas da tireoidite granulomatosa estão citados no Quadro 24.4.

QUADRO 24.3 Etiologias para a tireoidite de De Quervain

- Enterovírus
- Caxumba
- Sarampo
- Doença da arranhadura do gato
- Encefalite de Saint Louis
- Influenza
- Adenovírus
- Ecovírus
- *Coxsackie*
- Epstein-Barr
- Predisposição genética (antígenos de histocompatibilidade HLA-Bw35)

**FIGURA 24.3**

Evolução da tireoidite granulomatosa.

QUADRO 24.4 Principais sinais e sintomas da tireoidite granulomatosa

- Sintomas prodrômicos de infecção viral semanas antes
- Aumento doloroso da tireoide
- Sinais e sintomas de tireotoxicose*
- Sintomas constitucionais (febre, tremores, sudorese, mal-estar)
- Tireoide sensível ou dolorosa ao exame, modestamente aumentada, endurecida
- Função tireoidiana com evolução em quatro fases

QUADRO 24.5 Principais achados para o diagnóstico de tireoidite granulomatosa

- Dor na região cervical anterior
- Evidências clinicolaboratoriais de tireotoxicose*
- Relação T3/T4 < 20:1
- Função tireoidiana com evolução em quatro fases e disfunção permanentemente rara
- VHS > 50 mm/h (alteração laboratorial mais marcante)
- Captação de radioiodo muito baixa ou ausente

A evolução clássica a função tireoidiana em quatro fases consiste em fase dolorosa aguda inicial com tireotoxicose, eutireoidismo, hipotireoidismo e eutireoidismo. Entretanto, nem todos os pacientes seguem essa evolução, e alguns podem desenvolver apenas uma leve tireotoxicose, seguida de recuperação funcional da glândula. Além disso, as fases de tireotoxicose ou hipotireoidismo podem passar despercebidas.

■ Diagnóstico

No Quadro 24.5, tem-se os principais achados para o diagnóstico de tireoidite granulomatosa.

Na fase de tireotoxicose, observa-se elevação dos níveis séricos de tireoglobulina, T3 e T4. Os níveis séricos de T4 são desproporcionalmente elevados em relação aos de T3 (relação T3/T4 < 20) devido às maiores concentrações intratireoidianas de T4. O TSH caracteristicamente está suprimido. Já na fase de hipotireoidismo, observam-se valores baixos de T4 livre e elevação do TSH.

Histologicamente, a tireoidite granulomatosa é caracterizada por infiltração de células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos, histiócitos e células gigantes), ruptura dos folículos tireoidianos com algum grau de necrose celular e formação de granulomas (Fig. 24.4).

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hipertireoidismo.

■ Tratamento

O tratamento dessa tireoidite objetiva controlar a dor e os sintomas inflamatórios sistêmicos com anti-inflamatórios não esteroides e glicocorticoides.

Os sintomas de tireotoxicose podem ser tratados com betabloqueadores, e os sintomas de hipotireoidismo, com reposição de levotiroxina.

Drogas antitireoidianas não estão indicadas em caso de tireotoxicose, uma vez que não há síntese hormonal excessiva, mas sim liberação dos hormônios estocados dentro da glândula devido à destruição dos folículos tireoidianos.

TIROIDITE SILENCIOSA (LINFOCÍTICA SUBAGUDA, INDOLOR, PÓS-PARTO)

■ Definição

A tireoidite silenciosa é uma doença autoimune em que há destruição transitória e indolor da tireoide por inflamação linfocítica. Quando ocorre em mulheres em até um ano após o parto (ou após aborto), é denominada tireoidite pós-parto.

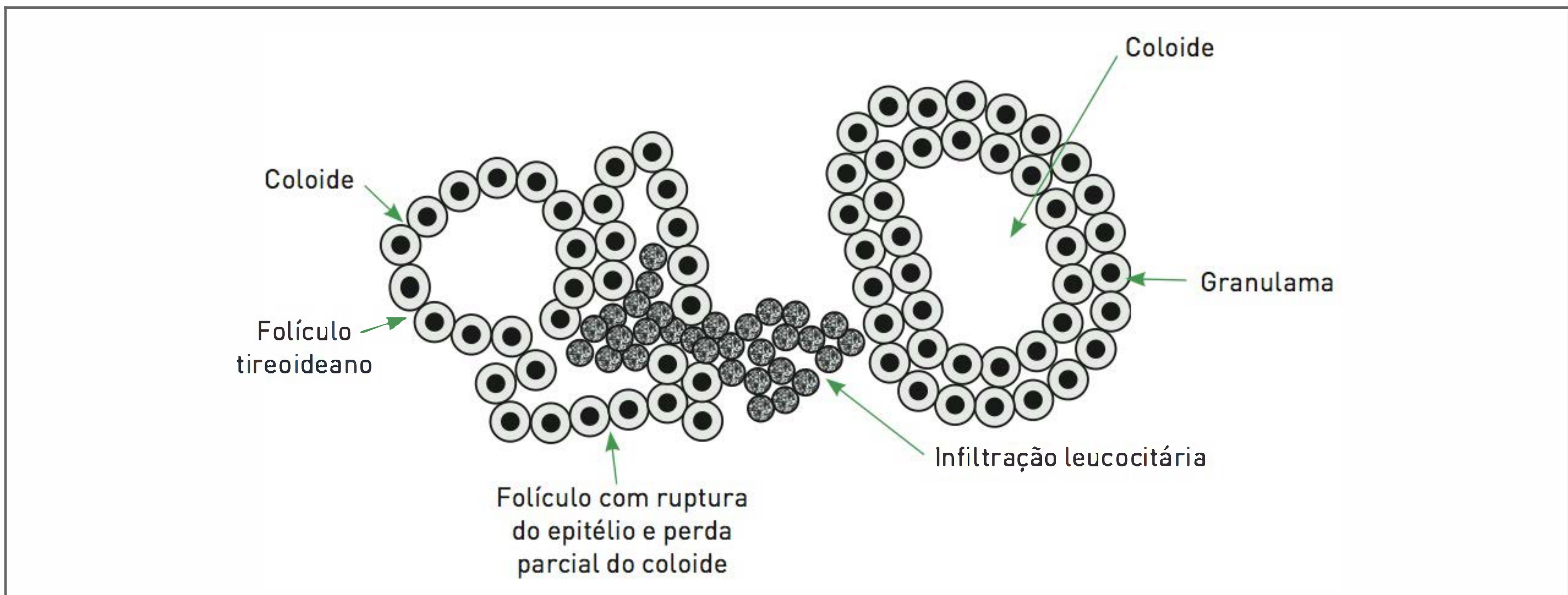


FIGURA 24.4

Na tireoidite granulomatosa ocorre infiltração de células inflamatórias com ruptura dos folículos tireoidianos e formação de granulomas.

■ Epidemiologia

A tireoidite silenciosa corresponde a cerca de 1% de todos os casos de tireotoxicose. Essa doença afeta mais frequentemente mulheres (1,5 a 2 mulheres para cada homem), e a incidência é mais comum entre 30 e 60 anos de idade. Além disso, a taxa de incidência dessa tireoidite é mais alta no período pós-parto, ocorrendo em 5 a 9% das mulheres, e é mais frequente nas gestantes que apresentam títulos elevados de anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), durante o primeiro trimestre da gravidez ou imediatamente após o parto, e naquelas com doenças autoimunes ou história familiar de tireoidopatia autoimune.

Os principais anticorpos tireoidianos e as respectivas doenças associadas estão citados na Tabela 24.2.

■ Patogênese

Estudos têm sugerido que a tireoidite indolor seja uma doença autoimune e com predisposição genética. As principais evidências para essa constatação são as seguintes:

- Estudos imunológicos e histopatológicos
- Associação a doenças autoimunes e em pacientes com história familiar dessas doenças
- Frequência aumentada de HLA-DRw3 e HLA-DRw5

Na Figura 24.5, tem-se um esquema do que acontece histologicamente na tireoidite silenciosa.

■ Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas da tireoidite silenciosa constam no Quadro 24.6.

Em aproximadamente 20 a 30% dos casos, observa-se a sequência característica de tireotoxicose seguida de hipotireoidismo e recuperação (Fig. 24.3). Em contrapartida, 20 a 40% dos casos apresentam apenas tireotoxicose, e os 40 a 50% restantes desenvolvem apenas hipotireoidismo.

Em caso de tireoidite pós-parto, o hipotireoidismo pode associar-se à depressão pós-parto.

■ Diagnóstico

No Quadro 24.7, verificam-se os principais achados para o diagnóstico da tireoidite silenciosa, além das manifestações clínicas.

TABELA 24.2 Principais anticorpos tireoidianos e doenças associadas

Anticorpo	Doenças associadas
Antitireoperoxidase (anti-TPO)	Tireoidite silenciosa, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves
Antitireoglobulina	Tireoidite silenciosa, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, carcinoma diferenciado de tireoide
Anticorpo contra receptor do TSH (TRAb)	Tireoidite de Hashimoto, doença de Graves

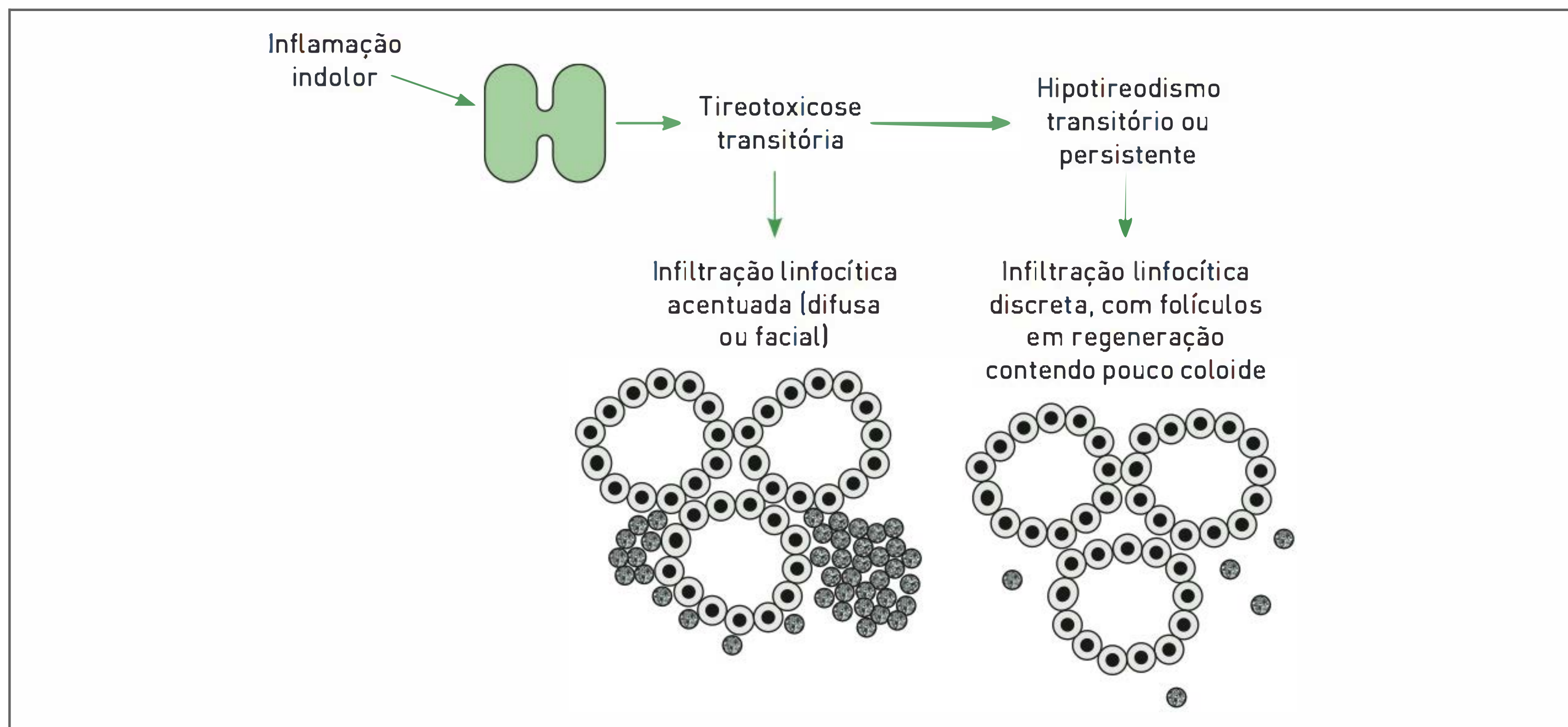


FIGURA 24.5

Esquema das alterações histopatológicas na tireoidite silenciosa.

QUADRO 24.6 Principais sinais e sintomas da tireoidite silenciosa

- Ausência de dor ou sinais de resposta inflamatória sistêmica
- Sinais e sintomas de tireotoxicose* e hipotireoidismo**
- Bócio indolor, difuso, com consistência firme e dimensão pequena (2 a 3 vezes o normal)
- Função tireoidiana com evolução em quatro fases (como na tireoidite granulomatosa)

■ Tratamento

O tratamento da doença é voltado para o controle dos sintomas de hiper ou hipotireoidismo, se estes estiverem presentes. O hipotireoidismo crônico residual ocorre em 20 a 25% dos casos de tireoidite linfocítica. Também são

bem mais frequentes as recidivas, especialmente em caso de uma gravidez subsequente. Em vista disso, mesmo pacientes plenamente recuperados necessitam de avaliações periódicas da função tireoidiana.

TIROIDITE DE HASHIMOTO (LINFOCÍTICA CRÔNICA, AUTOIMUNE)

■ Definição

A tireoidite de Hashimoto é uma doença de etiologia autoimune em que ocorre destruição crônica e inflamação linfocítica de tecido tireoidiano. A evolução tardia dessa tireoidite denomina-se tireoidite atrófica.

■ Epidemiologia

A tireoidite de Hashimoto é a forma de incidência mais frequente de tireoidite e representa a causa mais comum de hipotireoidismo no Brasil. Ela afeta em torno de 5% da população adulta, e sua prevalência aumenta com o passar dos anos. Essa doença é três vezes mais frequente em mulheres (7-9:1), e o diagnóstico é realizado geralmente entre 30 e 50 anos de idade. A tireoidite atrófica ocorre em 10% dos pacientes com hipotireoidismo autoimune crônico.

Em casos dessa tireoidite, é comum a associação a outras doenças autoimunes, especialmente a doença de Addison. Há também um risco mais alto para ocorrência de tireoidite de Hashimoto em pacientes com síndrome de Down ou síndrome de Turner. Além disso, a concomitância de tireoidite de Hashimoto com adenomas ou carcinomas tireoidianos não é rara, mas não há uma relação causal.

QUADRO 24.7 Principais achados para o diagnóstico da tireoidite silenciosa

- TSH suprimido durante a fase de tireotoxicose e elevado na fase de hipotireoidismo
- VHS > 50 mm/h raramente
- Presença de anticorpos antitireoidianos em títulos elevados (antitireoglobulina em 24-100% dos casos e antitireoperoxidase [anti-TPO] em 60% dos casos)
- Relação T3/T4 < 20:1
- Ultrassonografia com aumento da tireoide, com hipoecogenicidade multifocal ou difusa
- Captação de iodo radioativo muito baixa ou ausente

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hipertireoidismo.

** Para obter mais informações, ver Capítulo Hipotireoidismo.

■ Patogênese

A patogênese da tireoidite de Hashimoto ainda não está totalmente esclarecida. Parece haver um defeito na tolerância aos antígenos tireoidianos, que resultaria em dano à tireoide, supostamente desencadeado por fatores genéticos e ambientais (Quadro 24.8).

O exame histopatológico evidencia que o tecido foliolar normal é substituído por um acentuado infiltrado linfocitário com formação de centros germinativos linfoides. Há fibrose e infiltração linfocitária também no interstício. Os folículos tireoidianos são pequenos ou atróficos e com pouco colóide. As células de Askanazy estão presentes e representam provavelmente um estágio de lesão das células epiteliais (Fig. 24.6).

■ Sinais e sintomas

A maioria dos pacientes com tireoidite de Hashimoto é assintomática.

Os principais achados clínicos da tireoidite de Hashimoto constam no Quadro 24.9.

Em caso de tireoidite atrófica (evolução tardia da tireoidite de Hashimoto), não há bócio e geralmente ocorre hipotireoidismo.

■ Diagnóstico

Em geral, o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto é feito por meio de investigação a partir de anormalidades constatadas em exames de rotina ou pela presença de um bócio discreto, detectado ao se realizar exame físico.

Os principais achados para o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto estão citados no Quadro 24.10.

QUADRO 24.8 Fatores desencadeantes da tireoidite de Hashimoto

Fatores genéticos

- HLA-DR3 e HLA-DR5 (forma bociogênica)
- HLA-DR3 e B8 (forma atrófica)
- Genes reguladores das citocinas

Fatores ambientais

- Infecções
- Ingestão adequada de iodo
- Fatores hormonais (p. ex., estrogênio)
- Tabagismo

QUADRO 24.9 Principais achados clínicos da tireoidite de Hashimoto

- Sintomas de hipotireoidismo* (10-20% dos casos) ou de hipertireoidismo** (5% dos casos)
- Bócio com consistência firme, superfície irregular ou lobulada, simétrico, indolor, com volume 2 a 4 vezes maior do que o normal. Nos casos em que há crescimento rápido, pode haver disfagia, dispneia e rouquidão por compressão de estruturas cervicais***

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hipotireoidismo.
 ** Para obter mais informações, ver Capítulo Hipertireoidismo.
 *** Para obter mais informações, ver Capítulo Bócio.

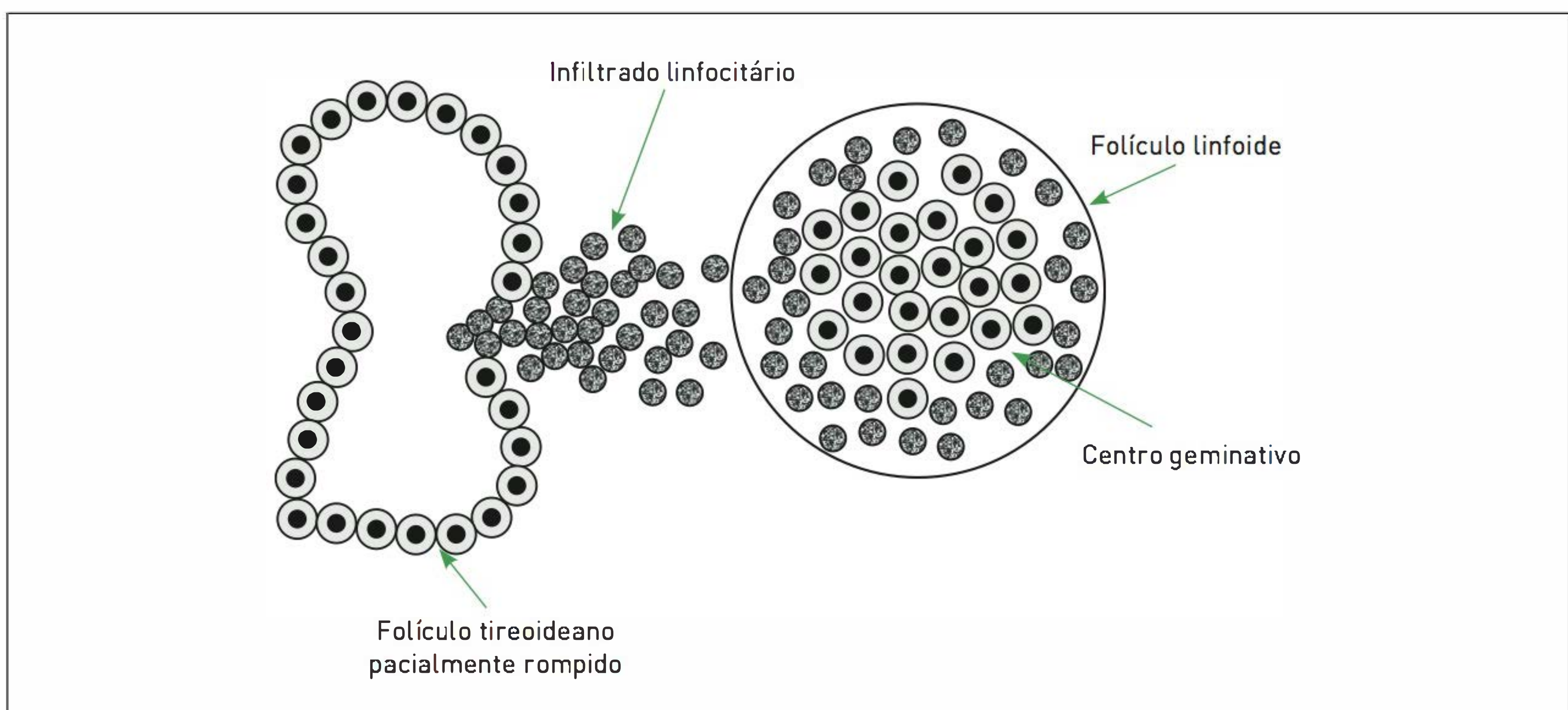


FIGURA 24.6

Esquema das alterações histopatológicas na tireoidite de Hashimoto.

■ Tratamento

O tratamento da tireoidite de Hashimoto consiste em reposição de levotiroxina, em pacientes hipotireóideos, e cirurgia, em casos de sintomas compressivos, motivações cosméticas ou malignidade (confirmada ou suspeita) em nódulo tireoidiano.

**TIREOIDITE DE RIEDEL
(ESCLEROSANTE, FIBRÓTICA,
CRÔNICA PRODUTIVA, INVASIVA)**

■ Definição

A tireoidite de Riedel é caracterizada por substituição fibrótica progressiva da tireoide com aderência e infiltração das estruturas adjacentes, causando sintomas compressivos locais.

■ Epidemiologia

Essa tireoidite é a mais rara, com prevalência de apenas 0,05% dos pacientes submetidos à tireoidectomia. Ela afeta geralmente indivíduos entre 40 e 60 anos, sendo sua incidência 2 a 4 vezes mais comum em mulheres.

■ Patogênese

A causa da tireoidite de Riedel é desconhecida, não havendo, até o momento, explicação para a proliferação fibroblástica encontrada nessa doença. Foram descritas associações a fibrose de glândulas salivares e lacrimais, de mediastino, retroperitônio, colangite esclerosante e pseudotumor de órbita. Esses achados sugerem tratar-se de uma mesma doença com manifestações multifocais. Além disso, não parece haver predisposição genética para tireoidite de Riedel (Fig. 24.7).

QUADRO 24.10 Principais achados para o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto

- T4 livre e TSH compatíveis com hipotireoidismo*
- Anticorpos antitireoidianos em títulos elevados (antitireoperoxidase [anti-TPO], elevado em 80-99% dos pacientes, e antitireoglobulina, em 60% dos casos)
- Ultrassonografia com tireoide aumentada e textura normal, aspecto característico de hipoecogenicidade ou presença de múltiplos nódulos mal definidos
- Captação de iodo radioativo variável (tem pouca utilidade)
- Avaliação citológica pela PAAF confirma o diagnóstico (mas não é fundamental)

■ Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas dessa tireoidite podem ser verificados no Quadro 24.11.

■ Diagnóstico

Os achados no exame físico são suficientes para estabelecer o diagnóstico de tireoidite de Riedel na maioria dos pacientes.

QUADRO 24.11 Principais sinais e sintomas da tireoidite de Riedel

- Aumento de volume cervical indolor com ou sem sintomas compressivos (disfagia, dispneia, rouquidão)**
- Astenia, adinamia
- Massa cervical de consistência endurecida, indolor, dimensões variáveis, difusa, aderente e invadindo estruturas circunjacentes (músculos, vasos e nervos)

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hipotireoidismo.
** Para obter mais informações, ver Capítulo Bócio.

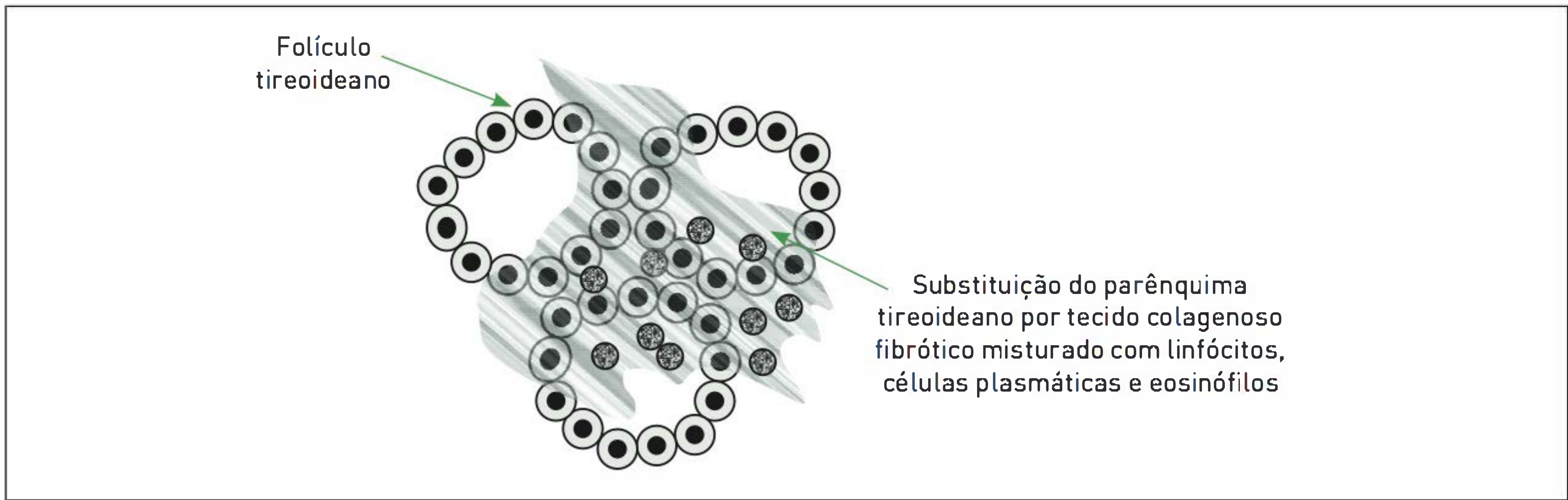


FIGURA 24.7

Esquema das alterações histopatológicas na tireoidite de Riedel.

No Quadro 24.12, constam os principais achados da avaliação complementar.

Uma vez diagnosticado o comprometimento tireoidiano, deve-se atentar para possíveis alterações em outros locais, principalmente fibrose retroperitoneal.

■ Tratamento

O curso da tireoidite de Riedel é benigno, com progressão geralmente lenta, podendo estacionar ou mesmo regredir sem nenhum tratamento. Nos casos em que há sintomas compressivos ou suspeita de malignidade, está indicado o tratamento cirúrgico. Há relatos de alívio dos sintomas compressivos nos estágios iniciais da doença com uso de glicocorticoides, tamoxifeno e metotrexato. Baixas doses de radioterapia tem sido utilizadas em pacientes refratários aos demais tratamentos.

O mecanismo de ação das drogas utilizadas no tratamento de tireoidite de Riedel pode ser verificado na Tabela 24.3.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso descrito neste capítulo é compatível com o diagnóstico de tireoidite granulomatosa, tendo a paciente apresentado um quadro prodrômico de infecção viral, seguido de um aumento doloroso da tireoide associado a sinais e sintomas de tireotoxicose. Contribuíram para esse diagnóstico os achados de VHS acima de 50 mm/h,

QUADRO 24.12 Principais achados da avaliação complementar de tireoidite de Reidel

- Testes de função tireoidiana normal (exceção: pode ocorrer hipotireoidismo* se houver comprometimento extenso da glândula)
- Títulos elevados de anticorpos antitireoidianos em dois terços dos pacientes
- VHS pouco elevado ou normal
- Ultrassonografia de tireoide com lesões hipoecoicas focais e Doppler com ausência de fluxo vascular nas regiões comprometidas
- Captação de iodo radioativo normal e cintilografia com áreas frias
- PAAF geralmente não elucidativa (pela rigidez do tecido)
- Biópsia a céu aberto com exame histopatológico evidenciando fibrose intensa que se estende além da cápsula, podendo envolver tecidos adjacentes

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hipotireoidismo.

TABELA 24.3 Mecanismo de ação dos fármacos utilizados no tratamento de tireoidite de Riedel

Drogas	Mecanismo de ação
Glicocorticoide	Inibe células T e B e tem potente efeito supressor sobre as funções efectoras dos fagócitos. Reduz o volume tireoidiano e induz amolecimento da massa cervical.
Tamoxifeno	Reduz a síntese de DNA e inibe efeitos estrógenos. Reduz o volume tireoidiano. O mecanismo é desconhecido, mas pode estar relacionado à redução da proliferação fibroblástica mediada pela citocina TGF-beta.
Metotrexato	Inibe a síntese de DNA.

TSH diminuído e T4 e T3 aumentados. Todos esses dados correspondem à primeira das quatro fases características de evolução da tireoidite granulomatosa. Como o processo é autolimitado, o tratamento é apenas sintomático.

REFERÊNCIA

1. Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins: patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. Harrison’s principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams tratado de endocrinologia. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348(26):2646-55.

Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Nódulo de tireoide/ Câncer de tireoide

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 38 anos, previamente hígida, relata ter percebido aumento de volume cervical anterior direito há cerca de seis meses. Ela afirma não sentir dor, não apresentar alteração na coloração ou na temperatura da pele, nem disfagia ou dispneia. Ao realizar exame físico, palpa-se nódulo com cerca de 2 cm, consistência endurecida, indolor, fixo a estruturas profundas, no terço médio do lobo direito da tireoide. Realiza-se, então, ultrassonografia cervical que certifica a presença desse nódulo. As provas de função tireoidiana estão normais.

DEFINIÇÃO

A doença nodular da tireoide é caracterizada pelo crescimento desordenado das células tireoidianas, geralmente combinado com o desenvolvimento gradual de fibrose. Essa doença inclui tanto nódulos solitários quanto bócios multinodulares e apresenta etiologias diversas e preponderantemente benignas. No entanto, na presença de um nódulo na tireoide, é fundamental que se afaste a possibilidade de neoplasia maligna.

EPIDEMIOLOGIA

Nódulos tireoidianos são comuns, sendo detectados por palpação no exame físico em 6% das mulheres e 2% dos homens. Essa frequência é ainda maior quando se utiliza a ultrassonografia, que possibilita a identificação de nódulos em até 50% de todos os adultos. A doença nodular da tireoide é de incidência mais comum em mulheres e idosos, e as regiões com deficiência de iodo são as mais frequentemente afetadas.

As principais causas de nódulos tireoidianos estão citadas no Quadro 25.1.

QUADRO 25.1 Principais causas de nódulos tireoidianos

- Nódulo coloide e bócio multinodular
- Cistos simples ou secundários a outras lesões de tireoide
- Tireoidites (Hashimoto, linfocítica, granulomatosa, aguda e de Riedel)
- Doenças granulomatosas (p. ex., tuberculose, sarcoidose)
- Neoplasias: adenomas, carcinomas, linfomas, tumores raros, lesões metastáticas

Fonte: Adaptado de Vilar.¹

Os principais fatores relacionados ao aumento de risco para malignidade em nódulos tireoidianos estão citados no Quadro 25.2.

O câncer da tireoide é raro (cerca de 1% de todos os cânceres), mas trata-se da neoplasia endócrina maligna mais frequente. Sua incidência é de aproximadamente 9 por 100.000 pessoas por ano, aumenta com a idade e é duas vezes mais comum em indivíduos do sexo feminino.

Nódulo autônomo: produção hormonal independente do estímulo do TSH e do mecanismo de controle de *feedback* negativo tireoide-hipófise.

QUADRO 25.2 Principais fatores de risco para malignidade em nódulos tireoidianos

- Sexo masculino
- Idades extremas (crianças e idosos)
- Exposição à radiação na infância (cabeça e pescoço ou corporal total para transplante de medula óssea)
- História familiar de carcinoma tireoidiano ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2
- Sintomas compressivos (rouquidão, disfonia, disfagia ou dispneia)
- Certas características dos nódulos: crescimento rápido, consistência pétrea, pouca mobilidade à deglutição
- Nódulos grandes (com 4 cm ou mais)
- Adenomegalia regional ipsilateral e metástases

Fonte: Adaptado de Vilar.¹

Menos comumente, nódulos tireoidianos também podem ser hiperfuncionantes (autônomos). A frequência de progressão de nódulos autônomos para hipertireoidismo nos casos não tratados é de 1 a 5,7% ao ano e ocorre mais comumente em lesões maiores do que 3 cm e em pacientes mais idosos (mais de 60 anos).

PATOGÊNESE

O mecanismo de formação de nódulos tireoidianos é pouco entendido. Sugere-se que fatores de crescimento, incluindo o TSH, estejam envolvidos por efeito direto nas células foliculares e por associação a mutações.

Quanto à patogênese do câncer de tireoide, fatores que têm sido relacionados são exposição à radiação, TSH, fatores de crescimento, oncogenes e genes supressores tumorais.

O proto-oncogene RET (*rearranged during transfection*) está relacionado ao carcinoma medular de tireoide nas suas formas hereditárias, isto é, neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) 2A, 2B e carcinoma medular de tireoide familiar. Além disso, esse gene tem sido implicado na patogênese do carcinoma medular de tireoide esporádico.

Os tumores malignos da tireoide têm como origem três tipos de células, conforme representação na Figura 25.1.

CARCINOMA PAPILÍFERO

Definição

O carinoma papilífero é uma neoplasia bem diferenciada originada nas células foliculares tireoidianas. Ele caracteriza-se por manter algumas das propriedades do tireócito normal, como a captação de iodeto e a síntese e a secreção de tireoglobulina. Seu crescimento é lento e apresenta baixo grau de malignidade.

Epidemiologia

Esse tipo de carcinoma é a forma mais comum de câncer de tireoide, correspondendo a cerca de 40 a 70% de todos os carcinomas tireoidianos. Ocorre em qualquer faixa etária, porém predomina em indivíduos mais jovens (entre os 30 e 40 anos). Entre os tumores papilíferos, 20 a 80% são multicêntricos, um terço é bilateral, e 10% dos pacientes apresentam recorrência do tumor no lobo contralateral. De uma maneira geral, o prognóstico é bom.

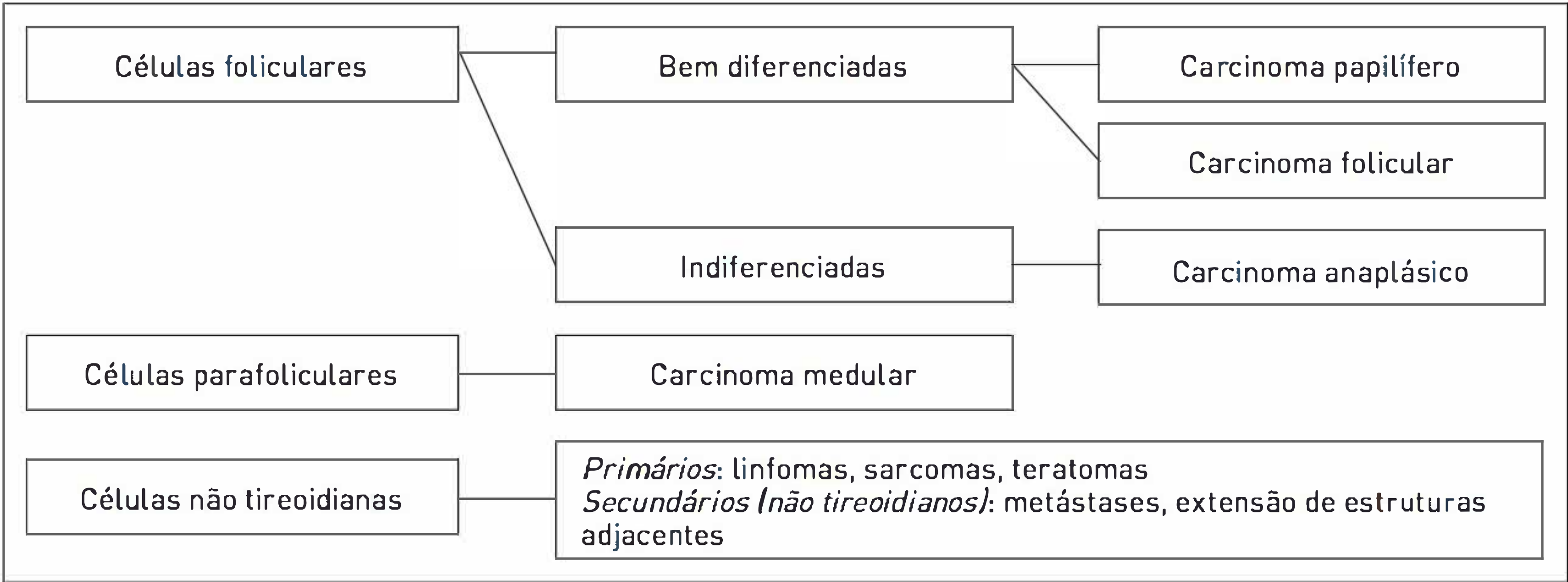


FIGURA 39.1 Tipos de tumores malignos da tireoide.

■ Patogênese

Fatores que têm sido atribuídos a patogênese desse câncer incluem irradiação da glândula tireoide na infância e mutações genéticas. O carcinoma papilífero tende a ser multifocal, e sua disseminação ocorre por meio dos linfáticos intraglandulares, evoluindo do foco inicial para outras partes da tireoide e para linfonodos pericapsulares e cervicais. Pode haver também metástase hematogênica, particularmente no osso e no pulmão.

■ Características

Achados citológicos característicos do carcinoma papilífero são corpos psamomatosos (papilas degeneradas calcificadas), núcleos clivados com aparência de “órfã Annie” (causada por nucléolo grande) e formação de estruturas papilares. As lesões papilíferas apresentam comumente áreas de padrão papilífero misturadas a áreas de padrão folicular, ocorrendo da mesma forma com as metástases. As metástases pulmonares podem apresentar distribuição miliar ou na forma de imagens numulares.

Na Figura 25.2, estão representadas as alterações celulares encontradas no carcinoma papilar de tireoide.

CARCINOMA FOLICULAR

■ Definição

Assim como o carcinoma papilífero, o carcinoma folicular é uma neoplasia bem diferenciada originada nas células

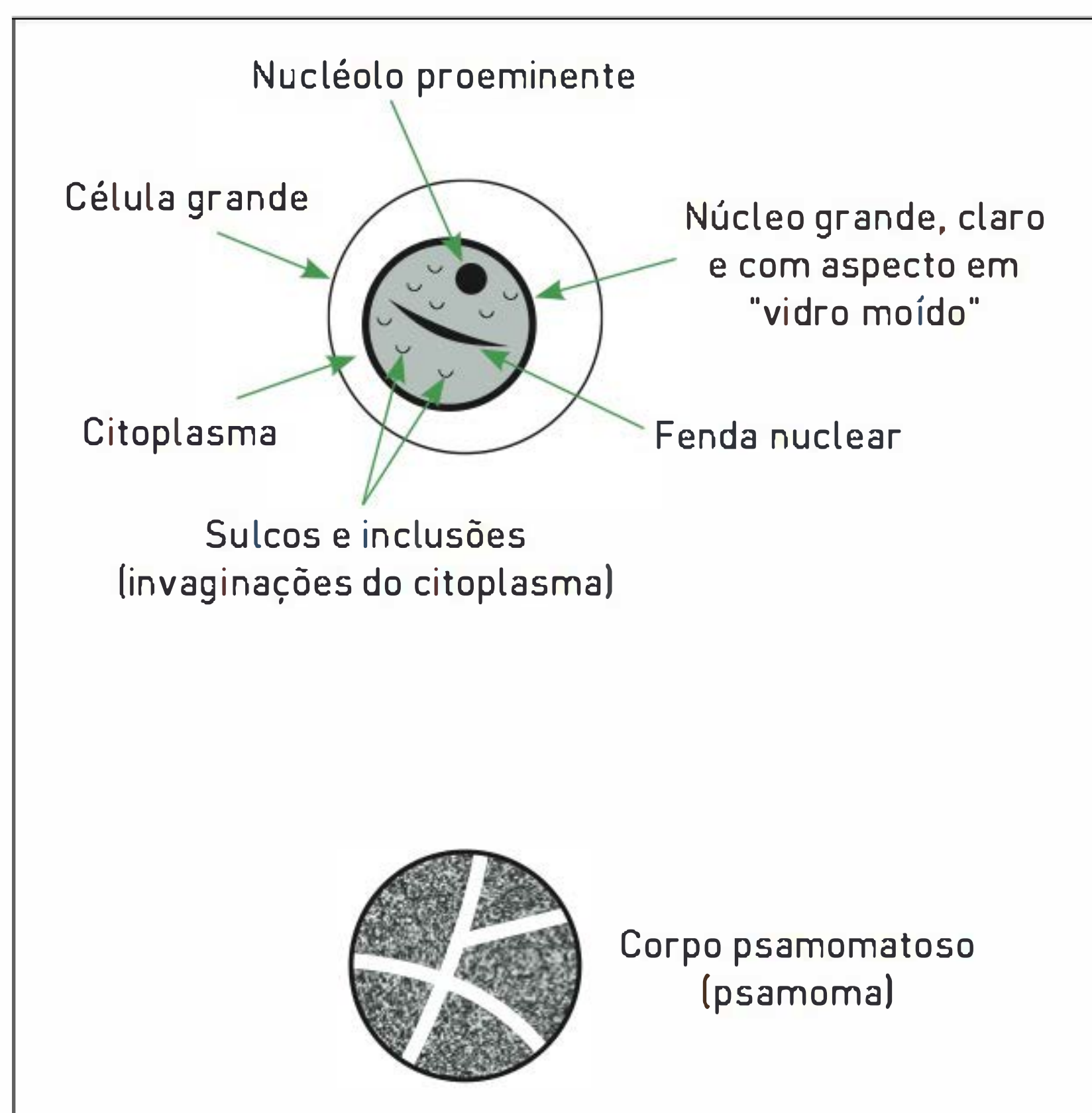


FIGURA 25.2

Alterações celulares encontradas no carcinoma papilar da tireoide.

foliculares tireoidianas que mantêm algumas propriedades do tireócito normal. Esse carcinoma apresenta crescimento lento e metástases à distância.

■ Epidemiologia

A incidência do carcinoma folicular varia em diferentes partes do mundo e é mais comum em áreas em que há deficiência de iodo. Corresponde a cerca de 20 a 40% de todos os carcinomas tireoidianos, seu pico de incidência ocorre aos 50 anos, e é três vezes mais frequente em mulheres. As taxas de mortalidade são menos favoráveis do que as do carcinoma papilífero, em parte porque uma grande proporção dos pacientes apresenta-se em estágios mais avançados da doença.

■ Patogênese

A estimulação excessiva da tireoide pelo TSH tem sido relatada na patogênese desse câncer em áreas com deficiência de iodo. O carcinoma folicular tende a apresentar disseminação hematogênica, ocasionando metástases em osso, pulmão e sistema nervoso central. Quando esses tumores apresentam evidência histológica apenas de invasão da cápsula tumoral, são denominados minimamente invasivos e comportam-se como carcinomas papilíferos. Já no caso de ocorrer invasão vascular, comumente há associação à doença metastática à distância, especialmente para pulmões e ossos.

■ Características

A distinção entre tumores foliculares benignos e malignos baseia-se na evidência de invasão de cápsula, vasos, nervos e estruturas adjacentes. O carcinoma folicular é caracterizado por diferenciação folicular com um padrão de crescimento sólido e sem os achados nucleares do carcinoma papilífero. Quando 75% ou mais das células tumorais exibem manchas oxifílicas devido a acúmulo mitocondrial, o carcinoma é denominado de células de Hürthle.

CARCINOMA INDIFERENCIADO OU ANAPLÁSICO

■ Definição

O carcinoma indiferenciado ou anaplásico é uma neoplasia rara, histologicamente indiferenciada e clinicamente agressiva.

■ Epidemiologia

Esse carcinoma corresponde a até 5% das neoplasias malignas da tireoide. Ele é mais prevalente em áreas com deficiência de iodo, predominando em mulheres

(3 mulheres para cada homem) e em idosos (pico entre 65 e 70 anos). A sobrevida em geral situa-se em torno de 2 a 12 meses.

■ Patogênese

O carcinoma indiferenciado ou anaplásico pode surgir em um paciente com carcinoma papilar ou folicular e pode estar associado a mutações inativadoras do gene supressor tumoral p53. Trata-se de uma das formas mais agressivas e resistentes de cânceres, com crescimento rápido, invasão local precoce e prognóstico extremamente desfavorável.

A proteína p53 é um ativador da transcrição que age na integração dos sinais:

DNA danificado → aumento da proteína p53 → indução parada do ciclo celular na interface G1/S → permissão de reparo do dano genômico ou início da apoptose (morte celular programada).

Quando há mutações do gene p53, esse processo fica prejudicado, ocorrendo divisão celular sem reparação do DNA. Consequentemente, há a formação de diversos grupos de malignidade.

■ Características

O exame citológico possibilita a evidência de células pleomórficas indiferenciadas grandes. Não há cápsula, as células são atípicas e as mitoses são frequentes.

CARCINOMA MEDULAR

■ Definição

O carcinoma medular tem sua origem nas células parafoliculares (células C) da tireoide e caracteriza-se por produzir inúmeros neuropeptídeos, como a calcitonina e a cromogranina A, e glicoproteínas, como o antígeno carcinoembrionário (CEA).

■ Epidemiologia

Esse câncer representa menos de 5% das neoplasias de tireoide. Ele afeta indivíduos de ambos os sexos e em qualquer faixa etária. Comparado aos carcinomas diferenciados, tem pior prognóstico e maior mortalidade. Pode apresentar-se de duas formas: esporádica (80% dos casos) ou familiar (20 a 25% dos casos). Na *forma esporádica*, tem pico de incidência entre os 50 e 60 anos e é mais frequente em mulheres (1,5 mulheres para cada homem). Nas *formas familiares*, é transmitido de modo autossômico dominante, e em 80 a 85% dos pacientes, o carcinoma medular de tireoide está associado a outras alterações endócrinas, constituindo as neoplasias endócrinas múltiplas (NEMs) dos tipos 2A e 2B*. Nos outros 10 a 15% dos casos, o carcinoma medular ocorre de forma isolada (carcinoma medular de tireoide familiar).

Na Tabela 25.1, estão descritos os principais achados das formas familiares de carcinoma medular de tireoide.

■ Patogênese

O carcinoma medular esporádico origina-se de uma única célula C, que evolui para um tumor solitário, possivelmente por mutações somáticas, ou, em alguns casos, por mutações no proto-oncogene RET.

Já as formas familiares de carcinoma medular da tireoide são causadas por mutações no gene que codifica a tirosinocinase RET (uma subunidade do receptor para o fator de crescimento derivado da glia), conforme representado na Figura 25.3.

As associações entre as diferentes neoplasias descritas na NEM tipo 2 (A e B) explicam-se pelo fato de que as estruturas afetadas (células C da tireoide, da medula suprarrenal, da paratireoide e do plexo nervoso autonômico entérico) compartilham uma mesma origem embriológica: a crista neural.

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hiperparatireoidismo.

TABELA 25.1 Principais achados das formas familiares de carcinoma medular de tireoide

	NEM2A	NEM 2B	Carcinoma medular familiar
Combinação	Carcinoma medular, feocromocitoma e hiperparatireoidismo	Carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas múltiplos da mucosa oral e/ou intestinal	Carcinoma medular isolado
Época de aparecimento	20 anos	Antes dos 10 anos	20 ou 30 anos
Clínica	É a mais comum entre as formas familiares	Menos frequente. É uma forma mais agressiva e mais precoce de carcinoma medular, comumente associado à extensão extracapsular da glândula e à presença de metástases para linfonodos regionais e à distância (fígado, pulmão e ossos)	Ocorrência de carcinoma medular de tireoide isolado em quatro ou mais indivíduos da mesma família

As principais células derivadas da crista neural estão mostradas na Figura 25.4.

A principal via de disseminação do carcinoma medular é linfática, sendo alta a frequência de metástases em gânglios linfáticos regionais. Outros sítios comuns de metástases são mediastino, gânglios do hilo pulmonar, pulmões, fígado e ossos.

■ Características

Laboratorialmente, o carcinoma medular caracteriza-se por níveis séricos elevados de calcitonina e de CEA. O exame citopatológico possibilita evidência de células parafoliculares agrupadas ou isoladas, amiloide, necrose, células inflamatórias e componentes papilares (Fig. 25.5).

O diagnóstico definitivo é dado pela análise imuno-histoquímica, em que se observa marcação para calcitonina e cromogranina A e ausência de marcação para tireoglobulina.

Ao diagnosticar carcinoma medular de tireoide, é importante procurar definir se é esporádico ou familiar

e se é isolado ou associado a outras neoplasias endócrinas. Dessa forma, pode-se determinar prognóstico, seguimento e necessidade de rastreamento familiar e/ou aconselhamento genético.

LINFOMA PRIMÁRIO DE TIREOIDE

■ Definição

O linfoma primário de tireoide é uma neoplasia de células não tireoidianas, sendo, na maioria das vezes, do tipo não Hodgkin.

■ Epidemiologia

O linfoma é um tumor relativamente raro e corresponde a cerca de 1% de todos os cânceres tireoidianos. O pico de incidência ocorre entre 50 e 80 anos de idade, é três vezes mais comum no sexo feminino e está associado à tireoidite de Hashimoto. Com o tratamento intensivo, a sobrevida em oito anos é de quase 100%.

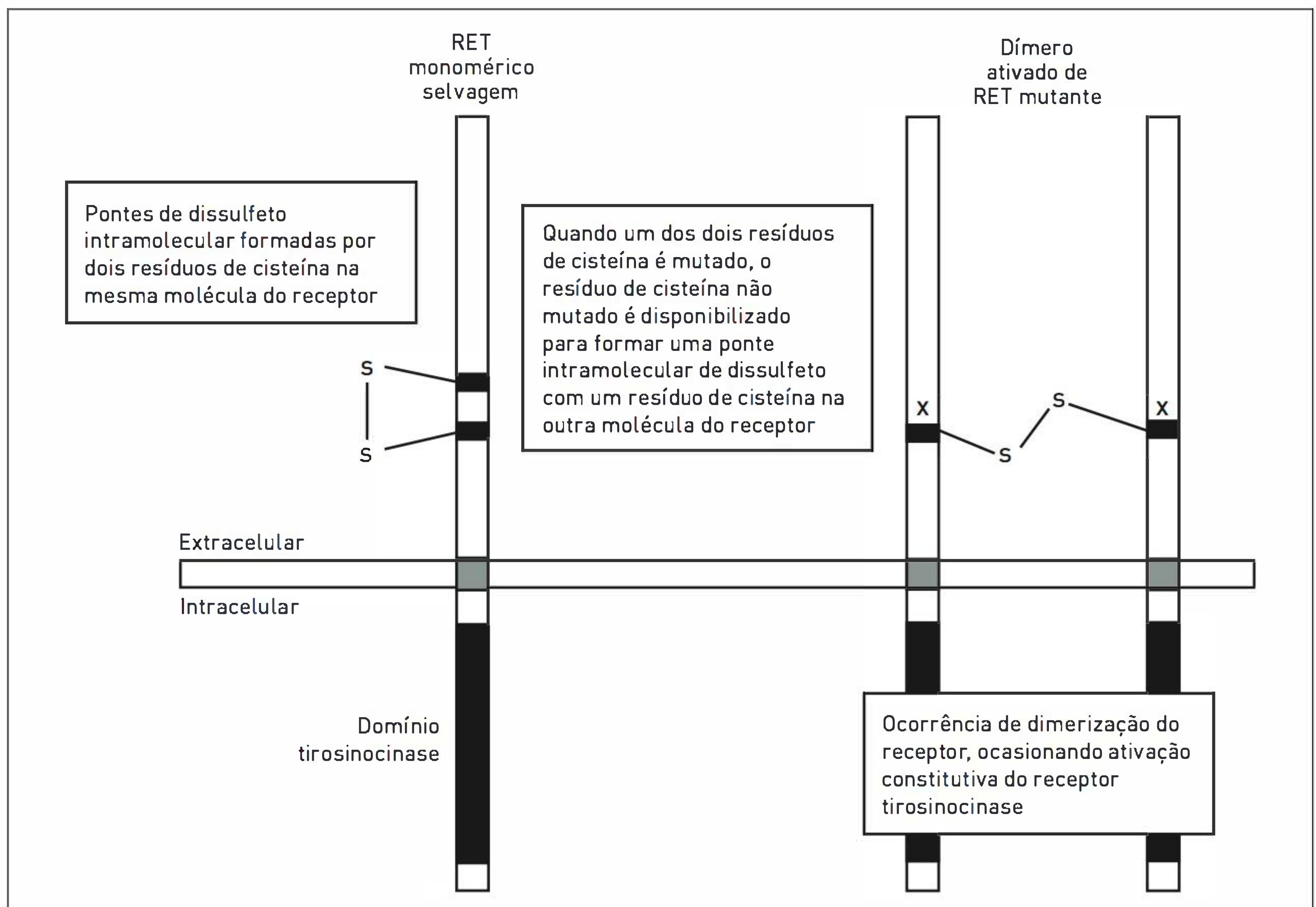
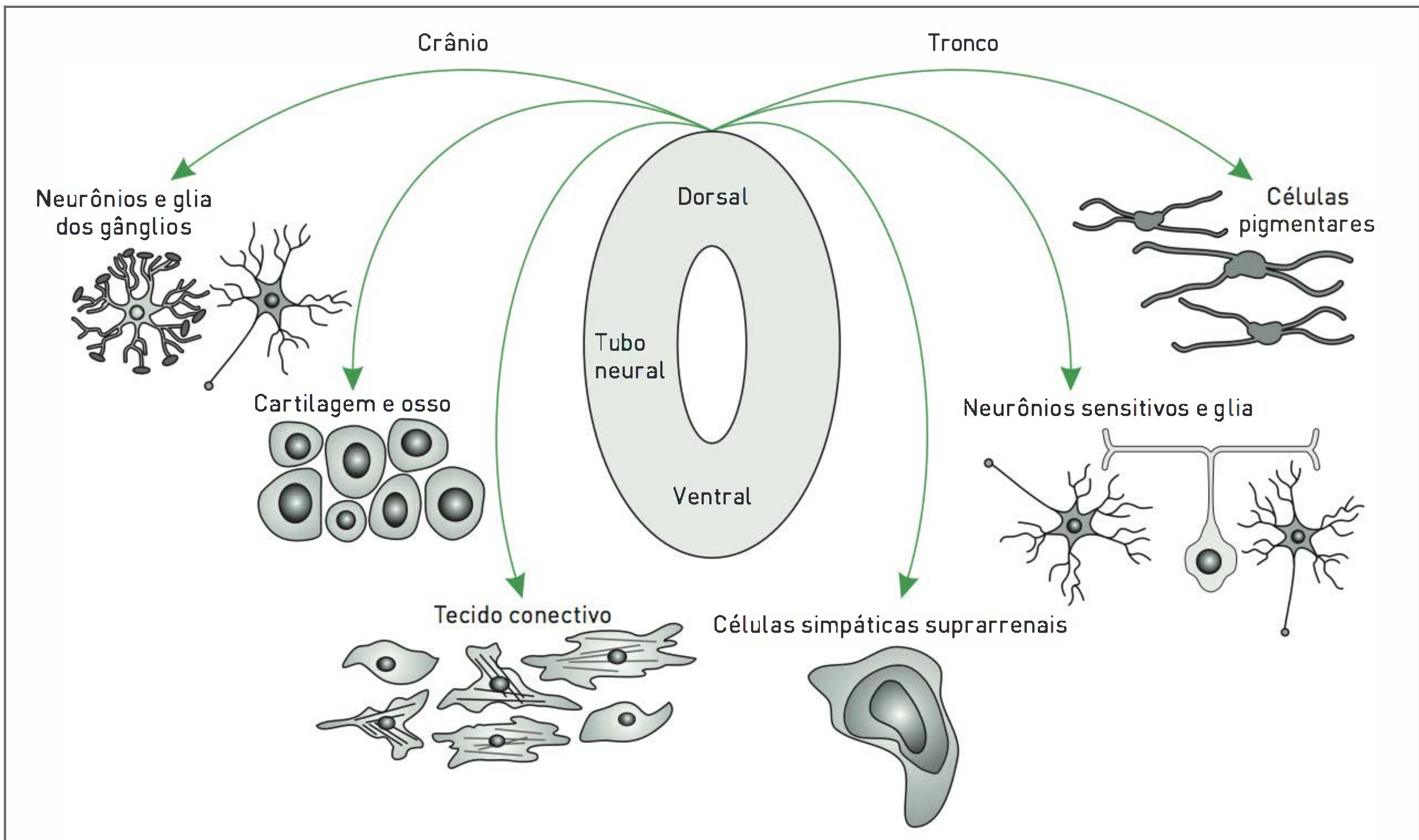


FIGURA 25.3

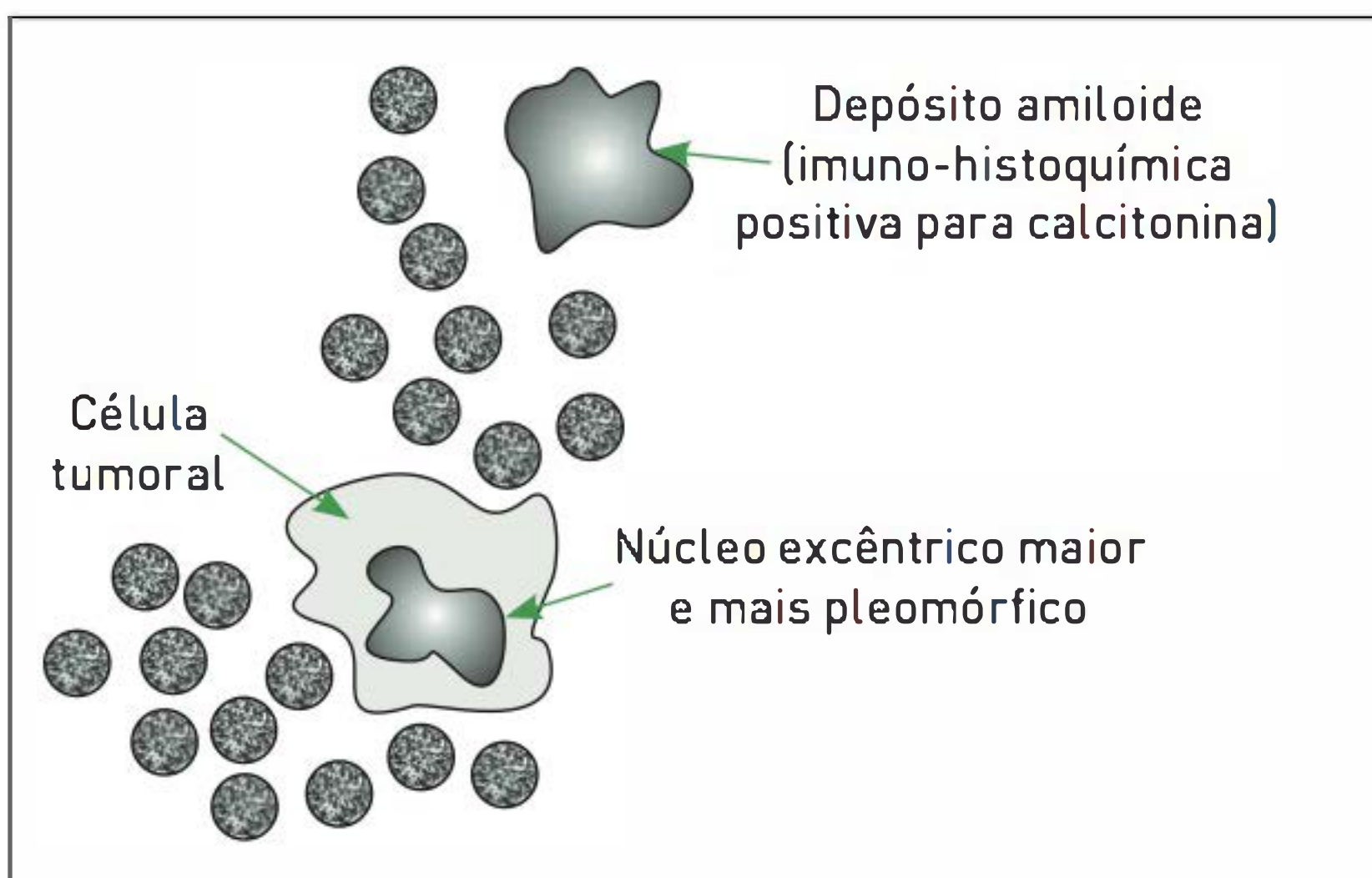
Forma familiar de carcinoma medular da tireoide.

Fonte: Adaptada de Kronenberg e colaboradores.²

**FIGURA 25.4**

Principais células derivadas da crista neural.

Fonte: Adaptada de Knecht e Bronner-Fraser.³

**FIGURA 25.5**

Achados citopatológico no carcinoma medular.

■ Patogênese

A apresentação típica desse câncer é de uma massa tireoidiana com crescimento rápido em um paciente com tireoidite de Hashimoto.

■ Características

O exame citológico possibilita o diagnóstico de linfócitos abundantes sem outros achados celulares de tireoidite

autoimune. Imuno-histoquímica e citometria de fluxo de amostras de material podem caracterizar uma população monoclonal de linfócitos.

METÁSTASES PARA A TIREOIDE

As metástases de outras neoplasias primárias para a tireoide são raras, sendo as mais comuns as de rim, colo do intestino e mama.

SINAIS E SINTOMAS

Os nódulos tireoidianos em geral apresentam evolução insidiosa e assintomática, sendo frequentemente notados pelo paciente, por seus familiares ou, então, pelo médico em exame clínico de rotina. Também podem ser detectados incidentalmente em avaliações por imagens da região cervical anterior, como ultrassonografia de carótidas e tomografia computadorizada ou ressonância magnética cervical.

A maioria das neoplasias de tireoide incide na forma de nódulos de tireoide, os quais podem ser assintomáticos ou estarem associados a sintomas cervicais locais ou linfonomegalia. Menos frequentemente, o câncer de

tireoide apresenta-se primeiramente com manifestações de doença metastática, como dor torácica, dispneia, dor óssea, fraturas patológicas ou achados neurológicos.

Sintomas que sugerem compressão ou invasão de tecidos adjacentes indicam possível malignidade para o nódulo. Isso inclui dor na região cervical anterior, tosse ou dispneia por compressão traqueal, hemoptise por invasão traqueal, disfonia por comprometimento do nervo laríngeo recorrente e disfagia ou odinofagia por compressão esofágica.

Praticamente todos os pacientes com câncer de tireoide apresentam-se eutireóideos.

Na realização de exame físico, a malignidade é sugerida pela presença de nódulo fixo e linfonomegalia ipsilateral ou paralisia de corda vocal.

Algumas características específicas de cada neoplasia estão citadas na Tabela 25.2.

DIAGNÓSTICO

A avaliação de um paciente com um nódulo tireoidiano deve incluir o exame detalhado do pescoço com ênfase em algumas características do nódulo (p. ex., tamanho, consistência, mobilidade e sensibilidade) e na presença de adenomegalia cervical.

Na Figura 25.6, tem-se um algoritmo para avaliação de paciente com nódulo tireoidiano.

Exames complementares

Dosagem dos níveis de TSH. Esse exame é fundamental para identificar os pacientes com disfunção tireoi-

diana, tais como adenoma tóxico no hipertireoidismo e tireoidite autoimune no hipotireoidismo.

Ultrassonografia. A ultrassonografia pode ajudar a confirmar se a lesão é intratireoidiana, definir seu tamanho de forma acurada, classificar o nódulo como cístico, sólido ou misto, e determinar se há outros nódulos presentes. Também pode revelar outros achados suspeitos de malignidade, como hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, fluxo sanguíneo intranodular aumentado visualizado ao Doppler e presença de adenomegalia regional. Na exploração dos linfonodos cervicais, aqueles de forma arredondada, com ausência de hilo, contornos irregulares ou espiculados são fortemente suspeitos de malignidade.

TABELA 25.2 Características das neoplasias de tireoide

Neoplasia	Característica
Carcinoma medular	Nódulo palpável, duro, localizado nos dois terços superiores da tireoide, onde estão as células parafoliculares. Linfonomegalia cervical e manifestações de doença à distância. Os pacientes podem apresentar rubor, diarreia e prurido em função da hipercalcitoninemia.
Carcinoma anaplásico	Massa com crescimento rápido na região cervical anterior ou lateral associada a dor, sensibilidade e sintomas compressivos.
Linfoma de tireoide	Massa tireoidiana dolorosa de crescimento rápido em um paciente com tireoidite de Hashimoto.

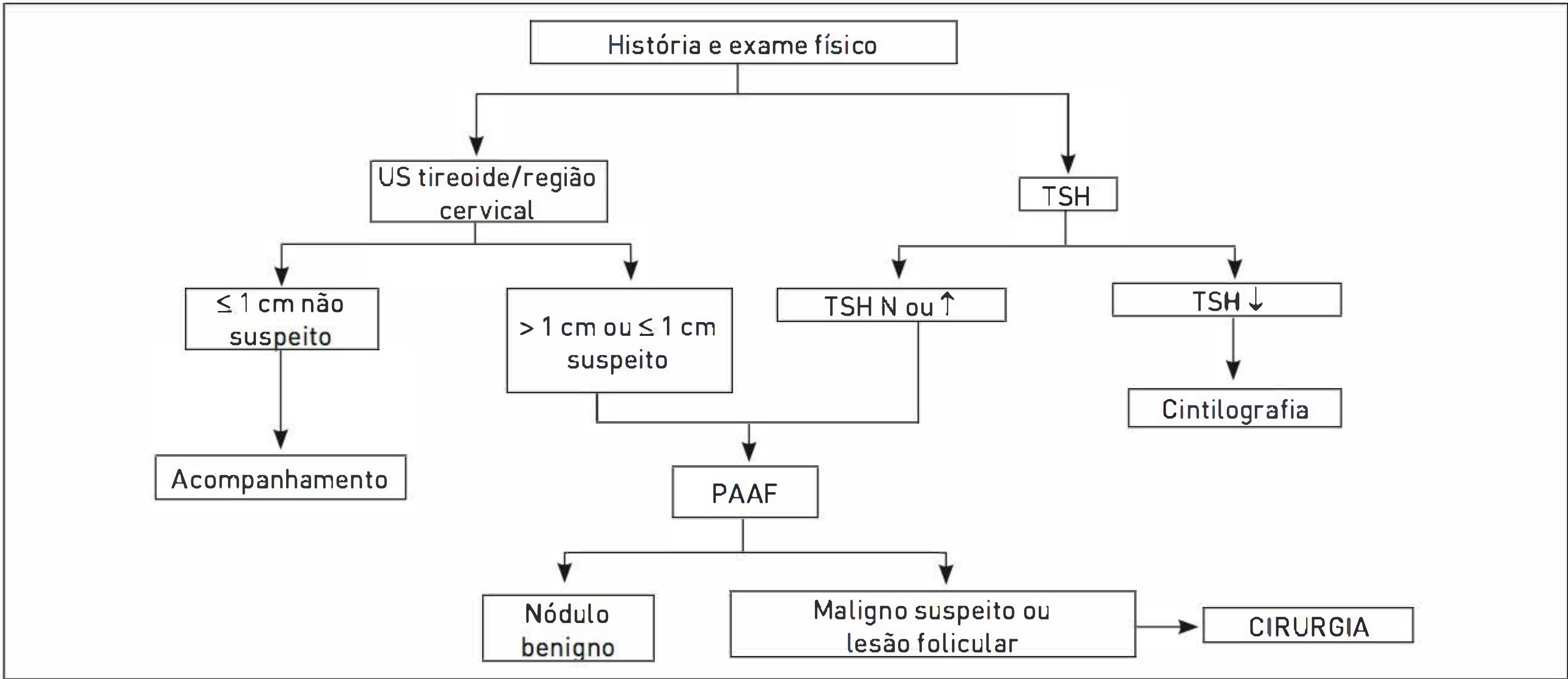


FIGURA 25.6 Algoritmo para avaliação de paciente com nódulo tireoidiano. Fonte: Adaptada de Maia e colaboradores.⁴

Cintilografia com radioiodo ou tecnécio. A cintilografia distingue poucas lesões malignas de benignas, sendo que sua principal indicação é a suspeita de nódulo funcionante (TSH subnormal).

Punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Trata-se do melhor método para diferenciação entre lesões benignas e malignas da tireoide em um paciente com função tireoidiana normal. A aspiração pode ser direcionada pela palpação ou guiada por ultrassonografia. A PAAF é recomendada em nódulos maiores do que 1 cm e naqueles com dimensões menores, mas com características ultrassonográficas sugestivas de malignidade ou história clínica de risco, exceto quando há suspeita de nódulo funcionante. A PAAF tem como principal limitação diagnóstica a distinção da natureza benigna ou maligna das neoplasias foliculares e de células de Hürthle, uma vez que essa diferenciação exige a identificação da cápsula ou invasão vascular, o que não é possível apenas com espécimes de citologia.

Os resultados da PAAF são classificados em quatro categorias:

- Benigna
- Maligna
- Suspeita de malignidade (neoplasia folicular ou de Hürthle)
- Não diagnóstica

Na Figura 25.7, tem-se um fluxograma do manejo de nódulos conforme o resultado da PAAF.

No carcinoma medular de tireoide, o exame citológico nem sempre é suficientemente claro para o diagnóstico, sendo necessário confirmação por meio da imunocitoquímica para calcitonina.

No linfoma de tireoide, o diagnóstico pode ser realizado com PAAF e confirmado com biópsia a céu aberto ou com agulha grossa.

Calcitonina. A calcitonina encontra-se elevada no carcinoma medular da tireoide. Além da dosagem da calcitonina basal, pode-se usar a sua dosagem pós-estímulo com pentagastrina ou cálcio.

TRATAMENTO

Nódulos benignos. Deve-se realizar monitoração do tamanho e características do nódulo por exame clínico ou ultrassonografia, seriados após PAAF inicial. Sempre que for detectado algum sinal suspeito de malignidade, como rápido crescimento do nódulo, indica-se realização de uma nova PAAF. Outras opções terapêuticas são injeção percutânea com etanol, iodo radioativo e fotocoagulação com *laser* guiada por ultrassonografia.

Nódulos autônomos. O tratamento para esses nódulos está apresentado no Capítulo Hipertireoidismo.

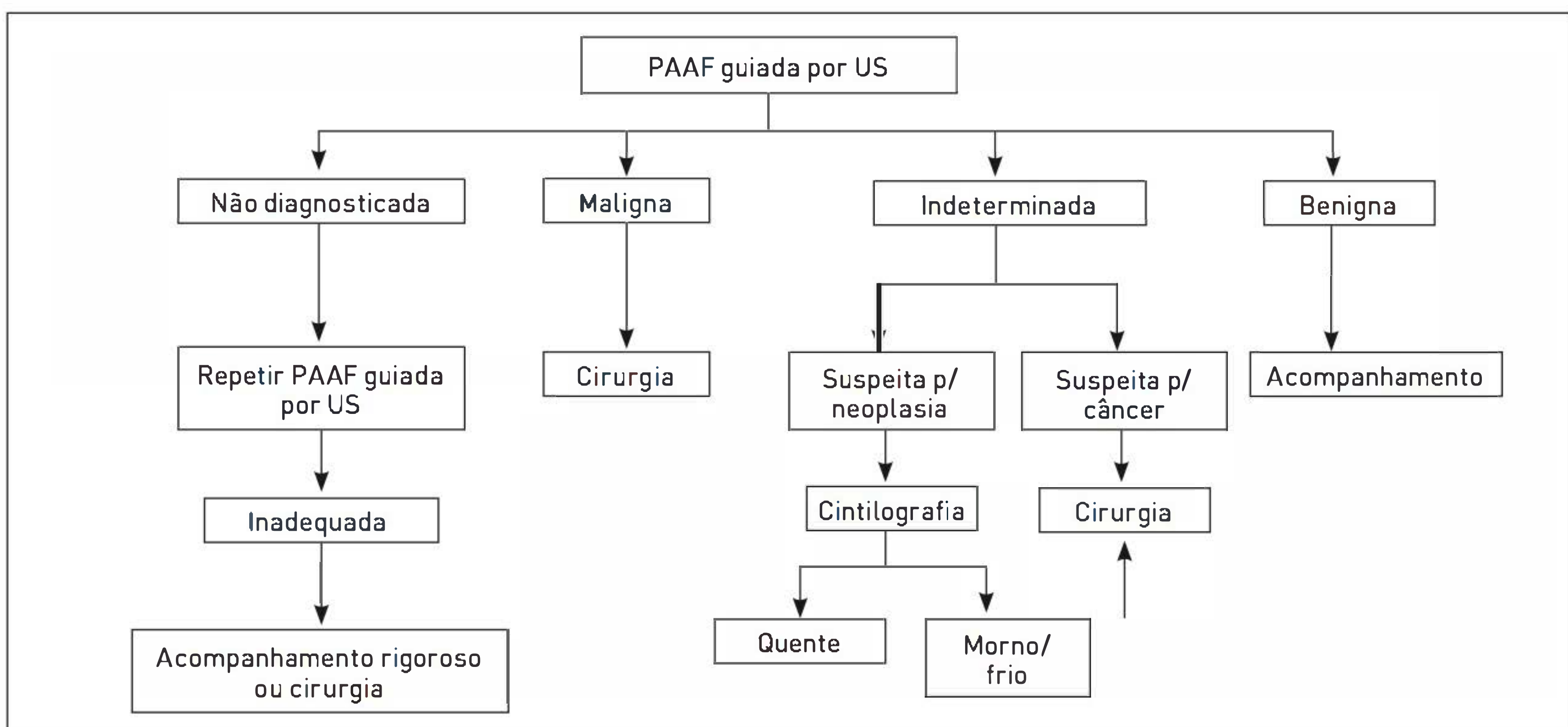


FIGURA 25.7

Fluxograma de manejo de nódulos.

Fonte: Adaptada de Maia e colaboradores.⁴

Câncer diferenciado da tireoide (papilífero e folicular). Para esse tipo de câncer, realiza-se excisão cirúrgica da neoplasia (tireoidectomia total) e de linfonodos acometidos, seguida de destruição do tecido remanescente e de metástases diferenciadas com iodo radioativo e de terapia substitutiva e supressiva com levotiroxina. Metástases à distância e não ressecáveis que são ávidas por iodo podem ser tratadas com doses repetidas de iodo radioativo. Nódulos hilares sintomáticos e metástases ósseas podem ser tratados paliativamente com radioterapia externa. Pode-se realizar cirurgia em doença metastática localizada e isolada. O acompanhamento desses pacientes é feito com dosagens periódicas de tireoglobulina sérica, ultrassonografias cervicais e rastreamento de corpo inteiro com radioiodo.

A tireoglobulina é uma proteína expressa exclusivamente na célula folicular tireoidiana e pode ser dosada no sangue periférico. No paciente com carcinoma diferenciado de tireoide submetido à tireoidectomia total e à ablação do tecido remanescente com radioiodo, a dosagem de tireoglobulina deve ser indetectável. Valores detectáveis indicam recorrência do tumor ou presença de metástases.

Carcinoma indiferenciado ou anaplásico. Nesse caso, pode-se tentar tireoidectomia total com retirada do tumor em bloco e dissecação do pescoço, mas, em caso de impossibilidade, a cirurgia fica restrita à traqueostomia, para aliviar a compressão traqueal, e gastrostomia percutânea, para assegurar nutrição adequada em caso de compressão esofágica. É possível realizar radioterapia e quimioterapia, porém estas, em geral, são pouco efetivas.

Carcinoma medular. Em casos de carcinoma medular, tireoidectomia total e dissecação profilática dos linfonodos da região central do pescoço são tratamentos indicados. Em pacientes com doença avançada, radioterapia externa

e quimioterapia podem fornecer tratamento paliativo, mas seu benefício é questionável. Deve-se realizar terapia com hormônio tireoidiano para manter o eutireoidismo, uma vez que supressão do TSH não é necessária, pois o TSH é um fator de crescimento para o carcinoma diferenciado, e não para o carcinoma medular. Análogos da somatostatina podem ser utilizados para controlar diarreia e rubor associados à hipercalcitoninemia. O acompanhamento do paciente é realizado com dosagens periódicas de calcitonina e antígeno carcinoembrionário.

A seguir, tem-se o mecanismo de ação da somatostatina e exemplos de seus análogos.

- **Mecanismo de ação:** no sistema nervoso (central e periférico) e em órgãos periféricos, a somatostatina diminui a secreção endócrina e exócrina e reduz o fluxo sanguíneo. Assim, reduz também a motilidade gastrointestinal e a contração da vesícula biliar e inibe a secreção da maioria dos hormônios gastrintestinais.
- **Análogos da somatostatina:** octreotida, lanreotida.

Linfoma de tireoide. A maioria dos pacientes nesse caso responde à radioterapia e à quimioterapia. A ressecção cirúrgica da tireoide não é indicada, mas a traqueostomia eletiva deve ser considerada uma medida profilática na iminência de compressão traqueal.

De uma forma resumida, na Figura 25.8, tem-se um fluxograma para manejo dos quatro principais tipos de câncer de tireoide.

CASO CLÍNICO COMENTADO

No caso deste capítulo, a paciente apresenta um nódulo com mais de 1 cm, ou seja, com indicação de PAAF. A

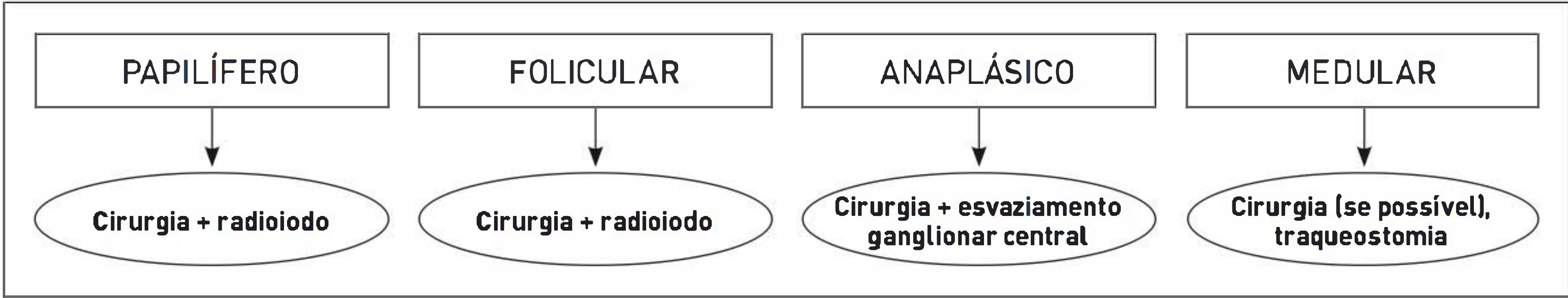


FIGURA 25.8
Manejo dos quatro principais tipos de câncer de tireoide.
Fonte: Adaptada de Vilar.¹

presença de função tireoidiana normal também reforça essa conduta.

O exame citológico da PAAF do nódulo da paciente evidencia corpos psamomatosos e núcleos clivados com aparência de “órfã Annie”, achados compatíveis com um carcinoma papilífero. Nesse caso, a paciente deve ser submetida à tireoidectomia e à radioiodoterapia, e seu acompanhamento deve ser realizado com dosagem de tireoglobulina sérica, ultrassonografia cervical e rastreamento de corpo inteiro com radioiodo.

REFERÊNCIAS

1. Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
2. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams tratado de endocrinologia. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
3. Knecht AK, Bronner-Fraser M. Fraser induction of the neural crest: a multigene process. *Nat Rev Genet.* 2002;3(6):453-61.
4. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: Consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):867-93.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins: patologia estrutural e funcional. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12(1):63-102.
- Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
- Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Magalhães PKR, Castro M, Elias LLK, Maciel LMZ. Carcinoma medular de tireóide: da definição às bases moleculares. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(5):515-28.
- Vaisman M, Conceição FL, Vieira Neto L. Rotinas diagnósticas e terapêuticas: rotinas diagnósticas e terapêuticas: serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Rio de Janeiro: Atheneu; 2008.
- Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Hiperparatireoidismo

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 52 anos, comparece à consulta no ambulatório de Medicina Interna com exames laboratoriais solicitados para investigação de nefrolitíase. Ela relata dois episódios prévios de cólica renal e a realização de uma ultrassonografia das vias urinárias que evidencia litíase renal. No momento, ela apresenta-se assintomática. Nos exames, evidenciam-se cálcio sérico elevado e função renal normal. Em vista disso, solicita-se dosagem sérica de hormônio paratireóideo ou paratormônio (PTH) intacto, cujos níveis também se mostram elevados.

DEFINIÇÃO

O hiperparatireoidismo caracteriza-se pela produção excessiva de hormônio paratireóide (PTH) por uma ou mais das quatro glândulas paratireoides. As características do hiperparatireoidismo primário, secundário e terciário podem ser vistos na Tabela 26.1, sendo que na sequência deste capítulo será abordado o hiperparatireoidismo primário.

EPIDEMIOLOGIA

O hiperparatireoidismo primário é uma das duas causas mais comuns de hipercalcemia. Ele pode manifestar-

-se em indivíduos de qualquer idade, porém é mais frequente na faixa etária entre 40 e 65 anos, e o pico de incidência ocorre aos 60 anos. A ocorrência é predominante em mulheres, em uma proporção de 3:1. A incidência do hiperparatireoidismo primário aumentou significativamente em vários países, a partir de meados da década de 1970, quando se iniciou a dosagem sistemática do cálcio sérico. A incidência anual da doença é de 0,2% em pacientes acima dos 60 anos, com prevalência estimada, incluindo pacientes assintomáticos não diagnosticados, de 1%.

Os únicos fatores de risco conhecidos para hiperparatireoidismo primário são alterações genéticas (nas síndromes familiares) e exposição à irradiação externa cervical na infância.

TABELA 26.1 Características do hiperparatireoidismo primário, secundário e terciário

	Hiperparatireoidismo primário	Hiperparatireoidismo secundário	Hiperparatireoidismo terciário
Defeito	Produção excessiva de PTH por uma ou mais das 4 glândulas paratireoides	Resistência parcial às ações metabólicas do PTH resultam em uma produção excessiva desse hormônio	Evolução do hiperparatireoidismo secundário para um estado de hipersecreção autônoma de PTH
PTH	Elevado	Elevado	Elevado
Cálcio	Elevado	Reduzido	Elevado
Fósforo	Reduzido ou normal	Reduzido, normal ou elevado	Reduzido ou normal

ETIOLOGIA/PATOGÊNESE

O PTH é produzido nas glândulas paratireoides, e sua secreção é regulada pela concentração extracelular de cálcio ionizado. Em situações normais, quando há hipocalcemia, ocorre secreção de PTH, que ativa a liberação de cálcio e fósforo dos ossos e, nos rins, aumenta a reabsorção de cálcio e inibe a reabsorção de fósforo da urina. Em caso de persistência de hipocalcemia, o PTH também estimula a produção renal de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, a qual aumenta a absorção intestinal de cálcio. Já em caso de hipercalcemia, a secreção de PTH é suprimida. No entanto, no hiperparatireoidismo, o PTH está elevado embora haja hipercalcemia.

A regulação do cálcio no fluido extracelular pela ação do PTH nos rins, nos ossos e nos intestinos está demonstrada na Figura 26.1.

As principais causas de hiperparatireoidismo estão citadas no Quadro 26.1.

■ Hiperparatireoidismo primário

Esse tipo de hiperparatireoidismo ocorre mais frequentemente como uma doença não familiar. No entanto, cerca de 10% dos pacientes têm uma forma hereditária. As condições patológicas encontradas no hiperparatireoidismo primário incluem adenoma (80 a 85%), hiperplasia das quatro glândulas (15 a 20%) e carcinoma (0,5%). Os adenomas podem ser duplos (3 a 12%) ou estar localizados ectopicamente (1 a 5%) na tireoide, no mediastino ou no ângulo da mandíbula.

■ Formas hereditárias

Hiperparatireoidismo familiar isolado: é uma doença rara em adultos, e, para seu diagnóstico, é preciso excluir as outras causas de hipercalcemia familiar.

Neoplasia endócrina múltipla (NEM)* (Tab. 26.2):

Síndrome do hiperparatireoidismo-tumor de mandíbula: é causada devido a mutações no gene

QUADRO 26.1 Principais causas de hiperparatireoidismo

Hiperparatireoidismo primário (adenoma, hiperplasia, carcinoma)

- Não familiar
- Familiar: hiperparatireoidismo familiar isolado, neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) e tipo 2 (NEM 2A), síndrome de hiperparatireoidismo-tumor de mandíbula

Doenças genéticas causando síndromes hiperparatireoidismo-like

- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Doença de Jansen (condrodisplasia metafisária, forma rara de nanismo)

Terapia com lítio

Hiperparatireoidismo secundário e terciário por insuficiência renal (hiperplasia ou adenoma)

* Para obter mais informações, ver Capítulo Nódulo de tireoide/ Câncer de tireoide.

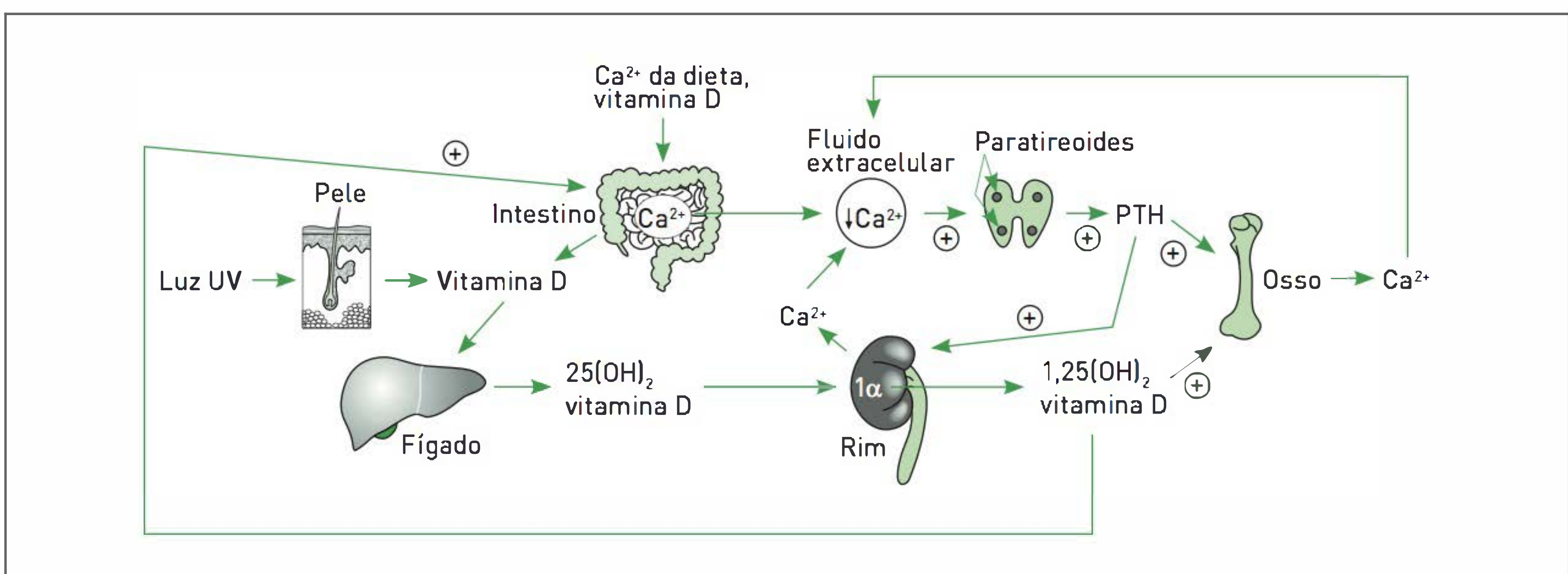


FIGURA 26.1

Regulação de cálcio no fluido extracelular pela ação do PTH.
Ca²⁺, cálcio

TABELA 26.2 Tipos de hiperparatireoidismo e suas variantes genéticas

	NEM 1	NEM 2 (síndrome de Sipple)		
	NEM 1 (síndrome de Wermer)	NEM 2A	NEM 2B	Carcinoma medular de tireoide familiar
	3 "P"s	"TFP"	"TFN" – "sem paratireoide"	Variante da NEM 2A
Características	- Paratireoide: hiperplasia ou tumor de paratireoide - Pituitária (hipófise): adenomas (prolactinoma – prolactina, doença de Cushing – ACTH, ou acromegalia – GH) - Pâncreas (tumores enteropancreáticos): gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), insulinoma, tumores não funcionantes, vipoma, glucagonoma, somatostatinoma	- Tireoide: carcinoma medular - Feocromocitoma - Paratireoide: hiperparatireoidismo (hiperplasia ou tumor de paratireoide)	- Tireoide: carcinoma medular - Feocromocitoma - Neuromas: neuromas da mucosa oral e/ou intestinal; caracteres marfanoides	Carcinoma medular de tireoide sem as outras manifestações da NEM 2A
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Gene afetado	Gene <i>MEN1</i> , <i>CDKN1B</i> e outros	Gene <i>RET</i>	Gene <i>RET</i>	Gene <i>RET</i>

HRPT2 e caracteriza-se pela presença de tumores de paratireoides e fibromas ossificantes da mandíbula.

■ **Doenças genéticas causando síndromes hiperparatireoidismo-like**

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar: é uma doença autossômica dominante e envolve um excesso de secreção de PTH causado por mutações inativadoras no gene que codifica o receptor sensor de cálcio. Essas mutações geram insensibilidade da célula paratireóidea para que seja inibida pelo cálcio sérico. Além disso, ocorre excreção urinária de cálcio normal ou baixa, apesar da hipercalcemia, devido ao efeito das mutações dos receptores sensores do cálcio nos rins.

Doença de Jansen: é causada por atividade biológica excessiva do receptor do PTH nos órgãos-alvo.

■ **Terapia com lítio**

Hiperparatireoidismo leve a moderado ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes submetidos à terapia crônica com lítio. Há um aumento da secreção de PTH causado por uma elevação no *set point* em que o cálcio suprime a liberação desse hormônio.

■ **Hiperparatireoidismo secundário e terciário**

Hiperparatireoidismo secundário: corresponde a uma resposta adaptativa das paratireoides. Em caso de insuficiência renal crônica, principal causa da doença, o nível de PTH aumenta em resposta à hipocalcemia crônica e à produção deficiente de 1,25 (OH)₂ D3. Essa alteração, por sua vez, estimula o crescimento (hiperplasia) das paratireoides (Quadro 26.2).

Hiperparatireoidismo terciário: caracteriza-se por um estado de hipersecreção autônoma de PTH, mesmo com manifestação de hipercalcemia, devido ao crescimento monoclonal de uma ou mais glândulas previamente hiperplásicas (por hiperparatireoidismo secundário).

QUADRO 26.2 Outras causas de hiperparatireoidismo secundário

- Deficiência de vitamina D ou resistência à sua ação
- Resistência ao PTH: pseudo-hipoparatireoidismo, hipomagnesemia
- Drogas: quelantes do cálcio (fosfato), inibidores da reabsorção óssea (bifosfonados), fármacos que alteram o metabolismo da vitamina D (cetoconazol e fenitoína), foscarnet
- Outros: pancreatite aguda, rabdomiólise aguda, lise tumoral maciça, metástases osteoblásticas, choque séptico, hiperventilação

SINAIS E SINTOMAS

Hoje em dia, a maioria dos pacientes apresenta a forma assintomática da doença, sendo o hiperparatireoidismo um achado de exames laboratoriais. Em pacientes sintomáticos, evidenciam-se manifestações clínicas características de hipercalcemia e de complicações associadas

a esta, como alterações ósseas e renais. No exame físico, adenomas de paratireoide raramente são palpáveis, ao contrário dos carcinomas.

Na Tabela 26.3, constam as principais complicações do hiperparatireoidismo, manifestações e mecanismos.

TABELA 26.3 Principais complicações, manifestações e mecanismos do hiperparatireoidismo

Complicação	Manifestação/sintoma clássico	Mecanismo
Sintomas gerais		
Desidratação	Fadiga/astenia	Perda urinária de cálcio, água e outros eletrólitos e aumento no potencial de membrana das células pela elevação da concentração de cálcio ionizado no fluido extracelular.
Sistema geniturinário		
Diabetes insípido nefrogênico	Poliúria e polidipsia	Hipercalcemia crônica causa alteração na habilidade de concentração da urina. O mecanismo parece estar envolvido com <i>down regulation</i> dos canais aquaporina-2 e deposição de cálcio na medula com consequente lesão tubulointersticial e comprometimento da formação do gradiente intersticial osmótico. Além disso, alguns estudos observaram que a ativação do receptor sensor do cálcio normal pela hipercalcemia pode comprometer diretamente a habilidade de concentração da urina por afetar a alça de Henle e o túbulo coletor.
Nefrolitíase e nefrocalcinose	Nefrolitíase: cálculo de oxalato de cálcio (mais comum) e de fosfato de cálcio (pela urina alcalina) Nefrocalcinose: deposição difusa de fosfato de cálcio no parênquima renal	Hipercalciúria (apesar do PTH estimular a reabsorção de cálcio no túbulo distal renal, esse efeito é sobreposto pelo aumento da filtração de cálcio em função da hipercalcemia, com consequente aumento da calciúria). O aumento do calcitriol sérico, causado pela estimulação da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D pelo PTH, também pode contribuir para a hipercalciúria e para a formação de cálculos renais. A presença de urina alcalina, devido à diminuição da reabsorção do bicarbonato, favorece a precipitação de fosfato de cálcio.
Acidose tubular renal	Acidose metabólica	O aumento do PTH inibe a reabsorção do bicarbonato no túbulo proximal (acidose tubular renal tipo 2 ou proximal), e a hipercalciúria que ocorre em função da hipercalcemia causa comprometimento da acidificação distal (acidose tubular renal tipo 1 ou distal).
Insuficiência renal (aguda e crônica)	Diminuição da taxa de filtração glomerular	O desenvolvimento de insuficiência renal está relacionado com grau e duração da hipercalcemia. Elevações maiores da calcemia podem resultar em queda reversível na taxa de filtração glomerular que é mediada por vasoconstrição renal direta e contração de volume induzida por natriurese. Hipercalcemia e hipercalciúria crônica podem ocasionar calcificação, degeneração e necrose das células tubulares, e eventual atrofia tubular, além de fibrose e calcificação intersticial (nefrocalcinose).
Sistema gastrointestinal		
Náusea e vômito	Náusea e vômito	Desidratação, hipomotilidade intestinal e efeito da hipercalcemia no sistema nervoso central

[Continua]

TABELA 26.3 Principais complicações, manifestações e mecanismos do hiperparatireoidismo (continuação)

Complicação	Manifestação/sintoma clássico	Mecanismo
Anorexia	Anorexia	Hipercalcemia.
Constipação	Constipação	Pode estar relacionada à diminuição do tônus do músculo liso e/ou à anormalidade na função autonômica.
Úlcera péptica	Dor abdominal	Pode ser causada devido ao aumento na secreção de gastrina induzida pelo cálcio.
Pancreatite	Dor abdominal	Deposição de cálcio nos ductos pancreáticos e ativação do tripsinogênio pelo cálcio no parênquima pancreático.
Sistema musculoesquelético		
Osteíte fibrosa cística	Reabsorção subperiosteal das falanges distais, afilamento distal das clavículas; dor óssea	Elevação da reabsorção óssea osteoclástica, reposição fibrovascular da medula óssea e aumento da atividade osteoblástica.
Tumores ósseos (osteoclastomas) palpáveis nos ossos longos	Coleções de osteoclastos entremeados com tecido fibroso e tecido ósseo pouco mineralizado Dor óssea	Elevação da reabsorção óssea osteoclástica, reposição fibrovascular da medula óssea e aumento da atividade osteoblástica. Obs.: A coloração marrom ocorre pela deposição de hemossiderina.
Cistos ósseos	Cistos com um líquido mucoso ou seroso acastanhado nas porções medulares centrais das diáfises de ossos metacarpianos, costelas ou pelve; dor óssea	Elevação da reabsorção óssea osteoclástica, reposição fibrovascular da medula óssea e aumento da atividade osteoblástica.
Osteopenia e osteoporose	Redução da densidade mineral óssea em antebraço e quadril; fraturas, deformidades	Excesso de atividade osteoclástica.
Fraqueza muscular (miopatia proximal) e paralisia flácida	Fraqueza muscular, comprometimento progressivo da deambulação	Aumento do PTH.
Condrocalcinose (com ou sem crises de pseudogota)	Calcificação da cartilagem articular, especialmente em punhos e joelhos	Mecanismo desconhecido.
Sistema neurológico		
Alteração do sensório	Comprometimento de concentração e memória, letargia, coma	Aumento no potencial de membrana neuronal pela hipercalcemia.
Sistema cardiovascular		
Hipertensão		Causa desconhecida em pacientes sem NEM.
Doença cardiovascular		Deposição de cálcio em valvas cardíacas, artérias coronárias e fibras musculares.
Bradicardia, bloqueio atrioventricular, arritmias, redução do intervalo QT	Alterações eletrocardiográficas	Hipercalcemia aguda encurta o potencial de ação miocárdica, o que se reflete na redução do intervalo QT.
Sistema ocular		
Deposição corneana de cálcio (ceratopatia em faixas)	Deposição de fosfato de cálcio em bandas horizontais nas áreas expostas da córnea (entre as pálpebras)	Ocorre apenas quando as concentrações séricas de cálcio e fosfato estão elevadas. Provavelmente a precipitação do fosfato de cálcio ocorra nesse local em função do pH elevado induzido pela evaporação do CO ₂ .

Osteíte fibrosa cística

- Lesão óssea clássica de hiperparatireoidismo.
- Clinicamente se caracteriza por dor óssea.
- O achado radiológico mais sensível e específico é a reabsorção óssea subperiosteal, que ocorre principalmente nas falanges distais e no crânio, e radiologicamente é melhor evidenciada nas falanges e nas porções distais das clavículas.
- Outras manifestações incluem osteopenia generalizada (nos casos mais graves), desmineralização tipo em sal e pimenta do crânio, cistos ósseos e tumores marrons (áreas líticas, sobretudo na pelve, nos ossos longos e nos ombros).
- Caracteristicamente, ocorre maior perda de osso cortical do que trabecular.

Crise hipercalcêmica

Depressão do nível de consciência + desidratação + hipercalcemia extrema

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperparatireoidismo é feito por meio de constatação de elevação simultânea dos níveis circulantes de cálcio e PTH intacto em um paciente com função renal normal.

Em pacientes com hipoalbuminemia, deve-se medir o cálcio ionizado ou usar a fórmula de correção:
cálcio sérico encontrado +
[0,8 x (4 – albumina sérica encontrada)]

Diagnosticado o hiperparatireoidismo, deve ser realizada avaliação complementar de complicações em órgãos-alvo.

No Quadro 26.3, tem-se as principais alterações encontradas em exames complementares de pacientes com hiperparatireoidismo primário.

TRATAMENTO

A escolha do tratamento para hiperparatireoidismo depende da doença de base, da gravidade da hipercalcemia, da presença de sintomas, do nível de fósforo inorgânico sérico e da função renal, hepática e hematológica.

QUADRO 26.3 Principais alterações em exames complementares de pacientes com hiperparatireoidismo primário

Alterações laboratoriais

- PTH elevado
- Hipercalcemia
- Hipercalciúria
- Fósforo sérico baixo ou normal
- Marcadores de reabsorção óssea elevados (fosfatase alcalina, osteocalcina)
- Aumento de alfa e beta-HCG (em pacientes com carcinoma de paratireoide)

Possíveis alterações radiológicas

- Reabsorção óssea subperiosteal (falanges, clavículas)
- Aspecto de sal e pimenta do crânio
- Lesões osteolíticas (tumores marrons)
- Perda da lâmina dura dos dentes
- Osteopenia/fraturas vertebrais
- Nefrolitíase, nefrocalcinose
- Condrocalcinose

Possíveis alterações na densitometria óssea

- Osteopenia ou osteoporose (predomínio em osso cortical)

Possíveis alterações na cintilografia óssea

- Áreas de hipercaptação focal ou difusa

Fonte: Adaptado de Vilar.¹

O manejo da hipercalcemia envolve medidas gerais e fármacos para reduzir os níveis de cálcio. No Quadro 26.4, constam as principais medidas.

A paratireoidectomia é uma terapia efetiva que cura a doença. A indicação dessa terapia em pacientes assintomáticos é controversa.

A cirurgia tradicional para hiperparatireoidismo primário é a exploração cervical bilateral com identificação de todas as paratireoides e retirada das que estão anormais. Caso sejam encontradas múltiplas glândulas aumentadas, retiram-se três delas e metade daquela com aspecto mais normal. A metade restante pode ser mantida no local de origem ou autotransplantada no antebraço.

Na Figura 26.2, tem-se as estruturas cervicais que devem ser preservadas durante a cirurgia.

Principais complicações da cirurgia

- Lesão do nervo laríngeo recorrente
- Hipoparatireoidismo definitivo*
- Hipoparatireoidismo transitório pós-operatório*

* Para obter mais informações, ver Capítulo Hipoparatireoidismo.

QUADRO 26.4 Principais medidas para o manejo da hipercalcemia

Medidas gerais

- Hidratação com solução fisiológica
- Mobilização
- Suspensão de medicações hipercalcemiantes, como tiazídicos e lítio

Terapia farmacológica

- Diuréticos (furosemida e ácido etacrínico)
- Inibidores de reabsorção óssea
- Bisfosfonados
- Calcitonina
- Plicamicina
- Nitrato de gálio
- Reposição estrogênica (em mulheres na pós-menopausa)
- Glicocorticoides (em doenças granulomatosas, intoxicação por vitamina D e malignidades hematológicas)

Outros

- Diálise peritoneal ou hemodiálise (nos casos mais graves)
- Paratireoidectomia

Novas perspectivas terapêuticas

- Agentes calcimiméticos (cinacalcet)
- Análogos da vitamina D

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso deste capítulo é de uma paciente com cálcio e PTH elevados, dados que confirmam o diagnóstico de hiperparatireoidismo.

Como a paciente já apresentava sintomatologia da doença (nefrolitíase), optou-se pela realização de paratireoidectomia.

Durante a cirurgia, foi identificada uma das quatro paratireoides aumentada, achado compatível com adenoma de paratireoide, o qual foi retirado.

No período pós-operatório, a paciente evoluiu com progressiva normalização da calcemia.

REFERÊNCIA

1. Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.

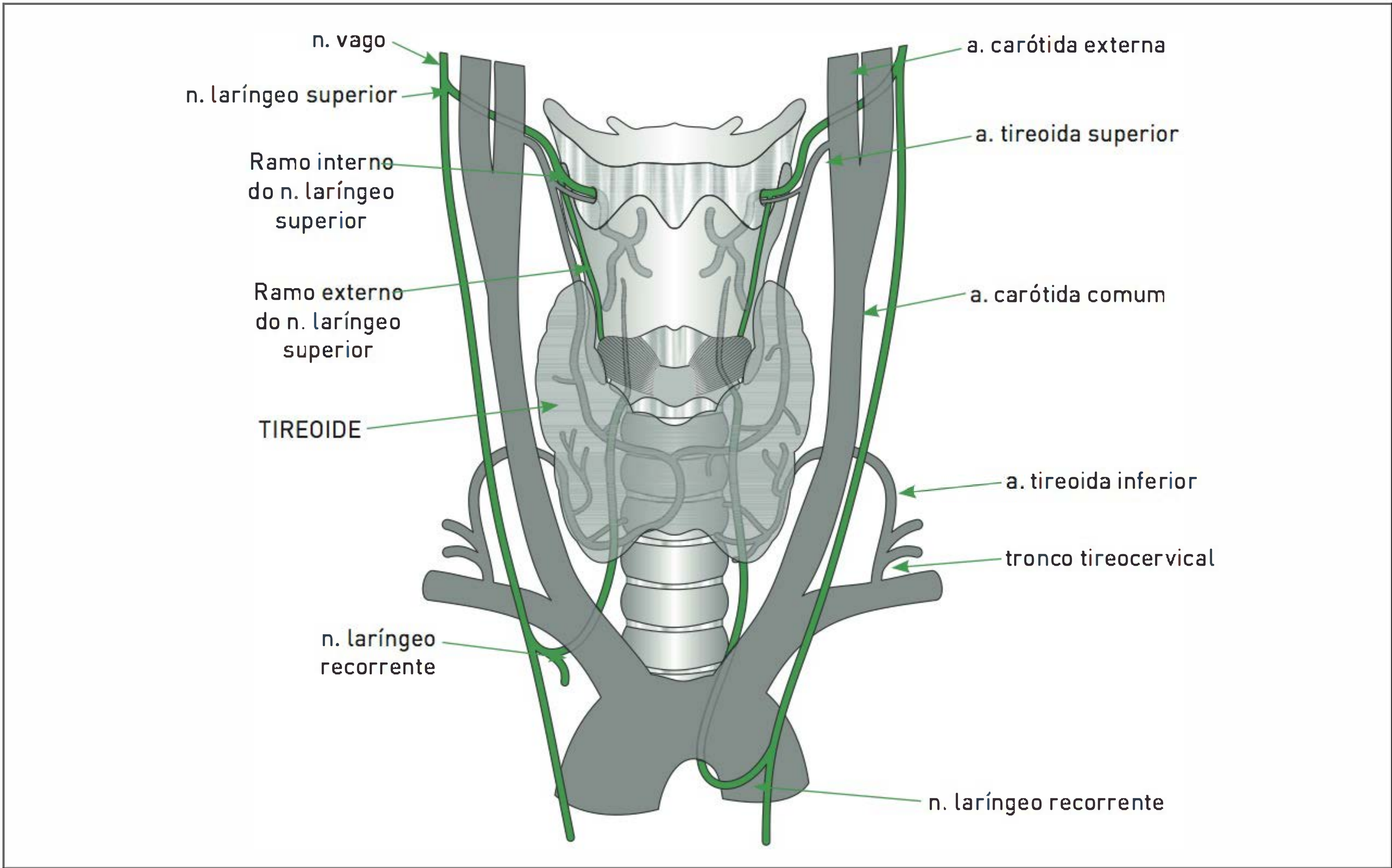


FIGURA 26.2 Estruturas cervicais que devem ser preservadas na cirurgia. a, artéria; n, nervo.

Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005;257(1):6-17.

Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1746-51.

Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil medicine*. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL,

et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams tratado de endocrinologia*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1863-75.

Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. *Oxford textbook of medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Hipoparatiroidismo

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 55 anos, está em período pós-operatório de tireoidectomia total devido a carcinoma folicular de tireoide. O procedimento cirúrgico foi realizado há cerca de 30 horas. A paciente afirma sentir câibra e parestesia na região perioral e na ponta dos dedos. O exame físico evidencia a presença dos sinais de Chvostek e Trousseau. Em vista do quadro clínico, solicita-se dosagem sérica de cálcio e de paratormônio (PTH).

DEFINIÇÃO

O hipoparatiroidismo é um distúrbio clínico decorrente da secreção e/ou da ação deficiente do hormônio paratireoideano ou paratormônio (PTH). Como consequência, ocorre redução das concentrações de cálcio no fluido extracelular, a qual é responsável pelo surgimento das manifestações clínicas da doença.

EPIDEMIOLOGIA

O hipoparatiroidismo é uma doença relativamente rara. A causa mais frequente é o hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, que pode ocorrer após cirurgia de paratireoide, tireoide ou cirurgia radical para neoplasia de cabeça e pescoço. A incidência da doença é mais comum após tireoidectomia quase total ou total por carcinoma de tireoide, ocorrendo em 1 a 2% dos pacientes. O hipoparatiroidismo autoimune é um achado comum da síndrome poliglandular autoimune tipo 1 e é a causa mais comum de hipoparatiroidismo idiopático.

ETIOLOGIA

As ações conjuntas do PTH em seus tecidos-alvos (ossos e rins) são fatores determinantes para a manutenção

dos níveis de cálcio iônico dentro dos valores normais, conforme esquematizado na Figura 27.1.

No hipoparatiroidismo, não há efeitos do PTH nos ossos e nos rins, apresentando como resultado final hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcúria.

O hipoparatiroidismo pode resultar de duas situações:

- Secreção insuficiente de PTH e
- Resistência à ação do PTH.

As principais causas dessa doença constam no Quadro 27.1.

■ Produção insuficiente de PTH

Iatrogênico

Cirurgias ■ cirurgias na região cervical que resultem em remoção, isquemia ou destruição das glândulas paratireoides podem causar o hipoparatiroidismo. As mais comuns são tireoidectomias e paratireoidectomias. A destruição permanente das glândulas paratireoides é uma complicação rara, sendo que a alteração mais comum é a disfunção paratireoideana transitória. Esta pode ocorrer nas primeiras 24 a 48 horas de pós-operatório e é atribuída presumivelmente a comprometimento vascular temporário ou lesão mecânica das glândulas.

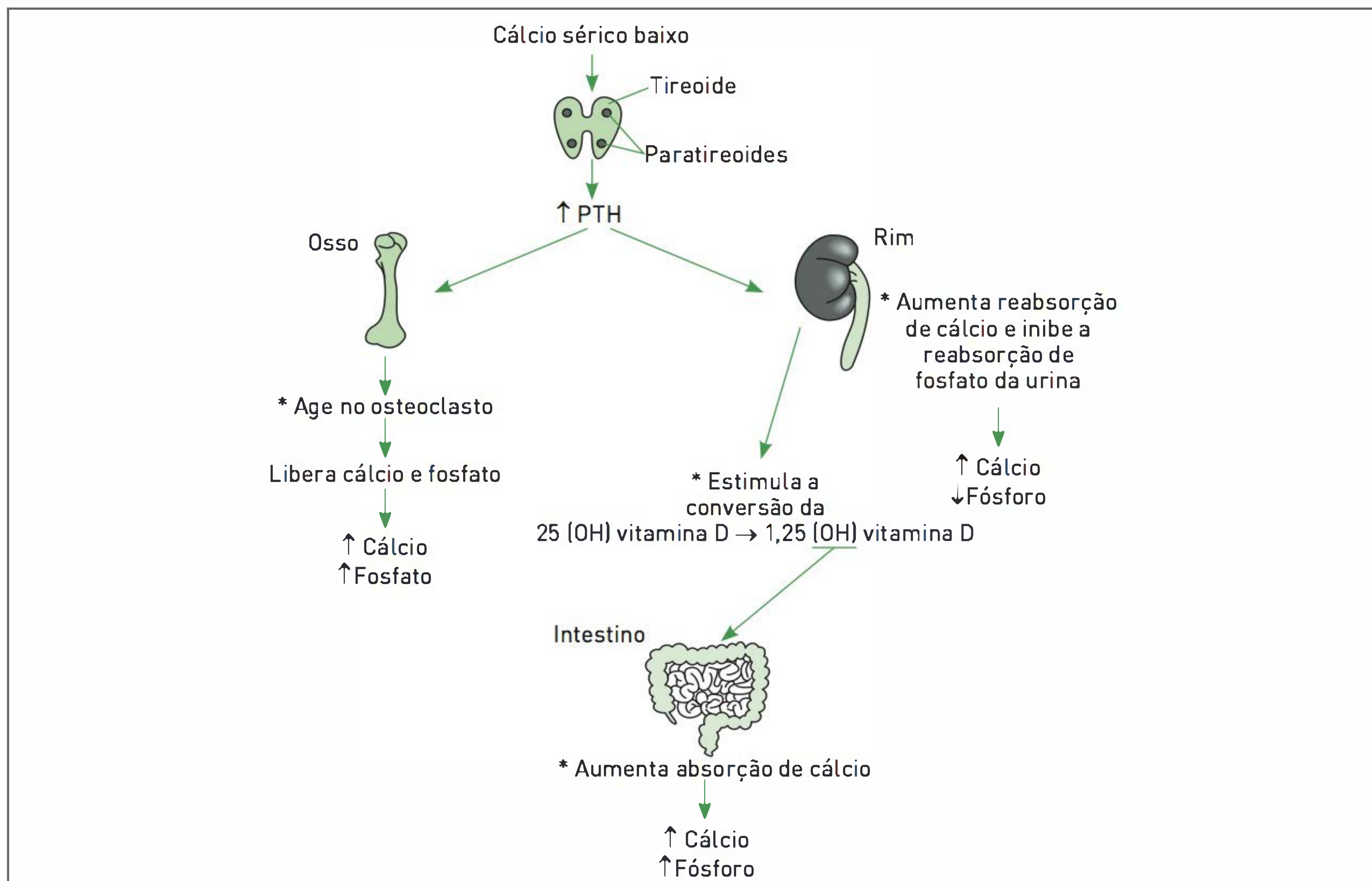


FIGURA 27.1

Esquema das ações do PTH nos tecidos-alvos: ossos e rins.

QUADRO 27.1 Principais causas de hipoparatiroidismo

Produção insuficiente de PTH

- **Iatrogênico:** cirurgia (tireoidectomia e paratireoidectomia), radioterapia e terapia com iodo radioativo
- **Doenças infiltrativas:** amiloidose, doenças granulomatosas, metástases, hemocromatose, talassemia, doença de Wilson
- **Idiopático**
- **Autoimune:** isolado, síndrome poliglandular autoimune tipo 1
- **Distúrbios genéticos:** mutações ativadoras do gene do receptor sensor do cálcio, hipoparatiroidismo ligado ao cromossomo X, síndrome de DiGeorge, síndrome de Barakat ou HDR, síndrome de Kenny-Caffey, síndrome de Kearns-Sayre, hipoparatiroidismo autossômico recessivo
- **Distúrbios na secreção do PTH:** hipo e hipermagnesemia, hipoparatiroidismo neonatal

Resistência à ação do PTH

- Pseudo-hipoparatiroidismo
- Hipomagnesemia

Fonte: Adaptado de Vilar.¹

Doenças infiltrativas

Doenças infiltrativas e granulomatosas, metástases para as glândulas paratireoides e deposição de metais pesados são de ocorrência incomum, mas causas reconhecidas de destruição paratireoidiana e de hipoparatiroidismo. Entre as representantes das doenças de sobrecarga de metais estão a hemocromatose (deposição de ferro), a talassemia (também deposição de ferro) e a doença de Wilson (deposição de cobre). O depósito de alumínio em pacientes submetidos à diálise também pode causar hipofunção paratireóidea.

Idiopático

O hipoparatiroidismo pode também não apresentar causa aparente, sendo rotulado como idiopático.

Autoimune

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 ou síndrome APCED é caracterizada por desenvolvimento precoce de hipoparatiroidismo em associação à doença de Addison e candidíase mucocutânea. O hipoparatiroidismo ocorre em 80 a 85% dos casos e em geral manifesta-se no final da primeira década de vida. Essa síndrome é herdada como um traço autossômico recessivo e resulta de mutações. Pode haver associação a outras doenças autoimunes e a outras deficiências endócrinas.

Radiação ■ destruição induzida por radiação subsequente à terapia com radioiodo para hipertireoidismo é outra causa conhecida de hipoparatiroidismo.

Distúrbios genéticos

Mutações ativadoras do gene do receptor sensor do cálcio ■ é um distúrbio autossômico dominante que gera inibição excessiva da secreção do PTH, com consequente hipocalcemia e hipercalcúria.

Hipoparatiroidismo ligado ao cromossomo X ■ é um distúrbio autossômico recessivo ligado ao X, no qual ocorre, agenesia ou hipoplasia congênita das glândulas paratiroides como um fenômeno isolado.

Síndrome de DiGeorge ■ caracteriza-se pela presença de agenesia ou hipoplasia congênita das glândulas paratiroides associada a anomalias cardíacas, fácies anormal, aplasia tímica e fenda palatina.

Síndrome de Barakat ■ caracteriza-se por hipoparatiroidismo, surdez e displasia renal.

Síndrome de Kenny-Caffey ■ caracteriza-se por hipoparatiroidismo, espessamento cortical dos ossos longos, baixa estatura, anormalidades oculares e dismorfismo facial.

Síndrome de Kearns-Sayre ■ caracteriza-se por hipoparatiroidismo, oftalmoplegia e degeneração da retina.

Hipoparatiroidismo isolado familiar ■ é uma condição rara, com transmissão autossômica dominante ou recessiva.

Distúrbios na secreção do PTH

A hipomagnesemia, decorrente de alcoolismo e de alterações na absorção intestinal ou na reabsorção tubular renal de magnésio, pode prejudicar tanto a secreção quanto a ação do PTH, resultando em um hipoparatiroidismo funcional.

A hipocalcemia neonatal transitória pode decorrer de prematuridade, asfixia ao nascimento, aporte dietético excessivo de fosfato, hipomagnesemia, hipoparatiroidismo neonatal, hipovitaminose D, hiperparatiroidismo ou diabetes materno e possivelmente uso de doses elevadas de carbonato de cálcio durante a gestação.

■ Resistência à ação do PTH

Pseudo-hipoparatiroidismo

Trata-se de uma doença hereditária caracterizada por resistência dos órgãos-alvo à ação do PTH. O túbulo renal é o sítio primário da resistência ao PTH embora vários níveis de resistência nos ossos também tenham sido relatados.

Hipomagnesemia

A resistência de tecidos periféricos ao PTH também pode apresentar-se em pacientes com hipomagnesemia ou em uso de agentes que bloqueiam a reabsorção óssea (bifosfonados, calcitonina, plicamicina).

SINAIS E SINTOMAS

Muitos pacientes com hipoparatiroidismo são completamente assintomáticos e têm a doença diagnosticada ao acaso, seja pela dosagem de calcemia em exames de rotina, seja pela detecção ao exame físico de sinais de Trousseau e Chvostek. Da mesma forma, sintomas de hipoparatiroidismo podem tornar-se evidentes apenas durante períodos de aumento da demanda do sistema homeostático do cálcio (gestação e lactação, ciclo menstrual e estados de alcalose) ou durante o uso de drogas que reduzem a calcemia, como bifosfonados.

As principais manifestações do hipoparatiroidismo constam no Quadro 27.2.

As manifestações do hipoparatiroidismo ocorrem devido ao aumento da excitabilidade neuromuscular, tanto da musculatura esquelética quanto da miocárdica, decorrente de hipocalcemia.

Na Figura 27.2, tem-se um esquema da fisiologia do potencial de ação de membrana neuronal.

Em relação ao exame físico, as alterações mais características da hipocalcemia são os sinais de Chvostek e Trousseau.

QUADRO 27.2 Principais manifestações do hipoparatiroidismo

- Neuromusculares:** câibras, tetania, mialgias (inclusive dor torácica), fraqueza muscular, parestesia (nos dedos e perioral), espasmo carpopedal, sinais de Trousseau e de Chvostek
- Pele e fâneros:** pele seca, queda de cabelo, alopecia
- Neurológicas:** parkinsonismo, disartria, alterações da marcha, instabilidade postural, convulsões
- Oculares:** pseudopapiledema, catarata
- Cardiovasculares:** prolongamento do segmento ST e intervalo QT, alterações no eletrocardiograma sugestivas de infarto agudo do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca
- Dentárias:** hipoplasia do esmalte, defeitos da dentina, retardo na erupção dentária, cáries, encurtamento das raízes dos molares e, eventualmente, perda de todos os dentes
- Respiratórias:** laringospasmo, broncospasmo

Fonte: Adaptado de Vilar.¹

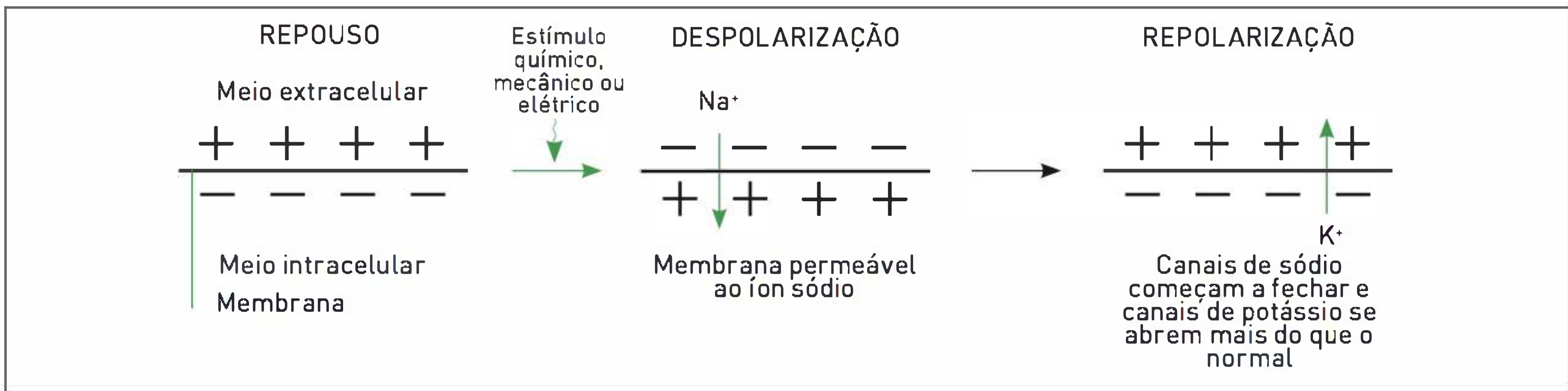
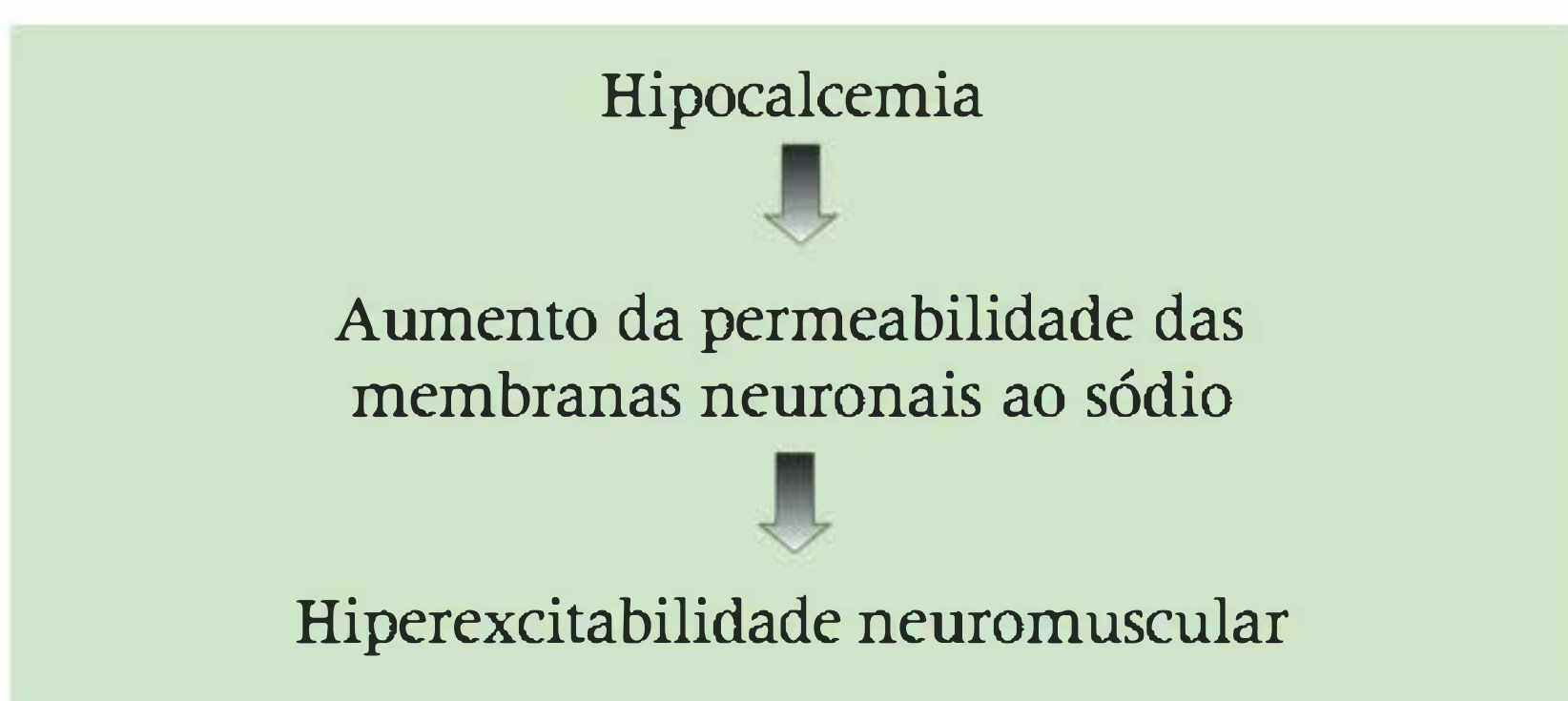


FIGURA 27.2
Fisiologia do potencial de ação da membrana neuronal.



Sinal de Chvostek: é obtido com a rápida percussão sobre o nervo facial em seu trajeto (cerca de 2 cm anterior ao lobo da orelha), resultando na contração involuntária dos músculos faciais ipsilaterais e do lábio superior.

Sinal de Trousseau: é mais específico e é obtido inflando-se um esfigmomanômetro de pressão cerca de 20 mmHg acima da pressão sistólica, por 3 minutos. O estímulo provocativo é a isquemia, que causa indução de espasmo carpal. Ele inicia-se por adução do polegar, seguida da flexão das articulações metacarpofalângicas, extensão das articulações interfalângicas e flexão do punho.

O espasmo carpal está representado na Figura 27.3.

DIAGNÓSTICO

A hipocalcemia pode ser confirmada com níveis séricos baixos de cálcio total.

Em pacientes com hipoalbuminemia, deve-se medir o cálcio ionizado ou usar a fórmula de correção:
cálcio sérico encontrado +
[0,8 x (4 – albumina sérica encontrada)]

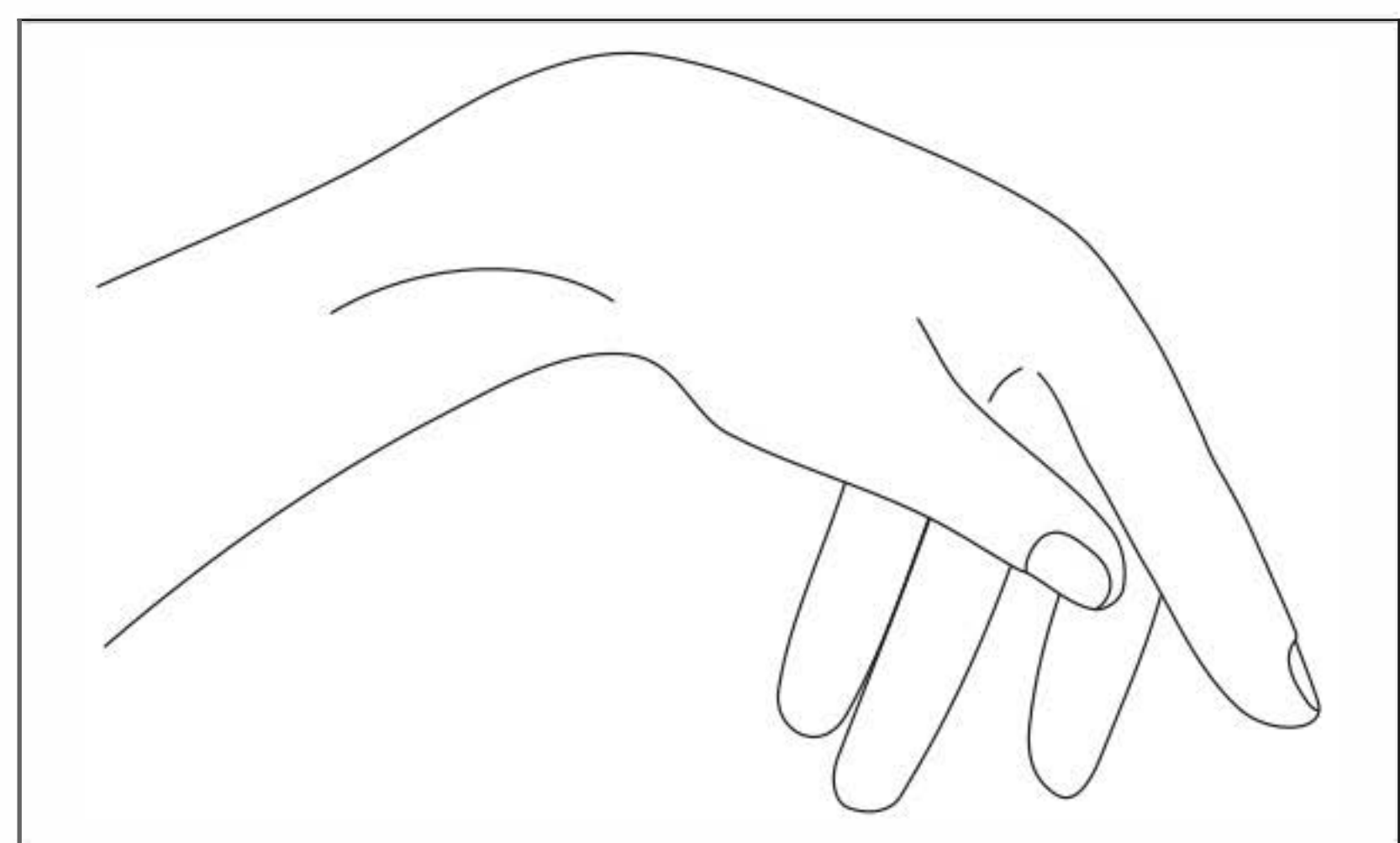


FIGURA 27.3
Espasmo carpal.

Diagnosticada a hipocalcemia, deve-se dosar o nível de PTH. Quando há hipocalcemia, um nível sérico baixo ou indetectável confirma o diagnóstico de hipoparatiroidismo. O foco diagnóstico nesse contexto, então, deve ser diferenciado para as etiologias que causam a produção insuficiente de PTH. Se o nível de PTH está elevado, o diagnóstico diferencial deve focar fatores que induzem resistência à ação do hormônio. A história e o exame clínico do paciente também são dados importantes para o diagnóstico da doença de base.

As principais alterações encontradas em exames complementares de pacientes com hipoparatiroidismo estão citadas no Quadro 27.3.

TRATAMENTO

A reposição intravenosa de cálcio e magnésio deve ser realizada com monitoração cardíaca, em vista do risco de disfunção cardíaca, incluindo insuficiência sistólica (ver Quadro 27.4).

QUADRO 27.3 Principais alterações em exames complementares de hipoparatiroidismo

Alterações laboratoriais

- Hipocalcemia
- PTH reduzido ou indetectável (exceto nos casos de resistência à ação do PTH)
- Hipofosfatemia
- 1,25(OH)₂D3 baixo ou normal a baixo
- Fosfatase alcalina inalterada
- Calciúria de 24 horas reduzida (exceto nos casos de mutação do receptor sensor do cálcio)
- Excreção urinária de fósforo e AMP cíclico (monofosfato de adenosina cíclico) aumentados após administração de PTH exógeno (exceto nos casos de resistência ao PTH)
- Autoanticorpos contra o receptor sensor do cálcio (no hipoparatiroidismo autoimune)

QUADRO 27.4 Tratamento da hipocalcemia

Hipocalcemia aguda

- Suporte clínico
- Reposição intravenosa imediata de cálcio, seguida de reposição oral de cálcio e vitamina D
- Avaliação e correção (se presente) da depleção de magnésio

Hipocalcemia crônica

- Sais de cálcio
- Vitamina D e análogos da vitamina D (calcitriol, alfacalcidol, di-hidrotaquisterol ou calcidiol) via oral
- Drogas que aumentem a reabsorção tubular de cálcio (p. ex., tiazídicos)
- Implementação de dieta rica em cálcio e com baixo teor de fosfato

A observação dos reflexos tendíneos profundos pode ser utilizada como um meio para monitorar intoxicação por magnésio, e a terapia deve ser interrompida se os reflexos diminuírem. Gluconato de cálcio intravenoso é um antídoto para intoxicação por magnésio e deve estar disponível.

Os principais efeitos colaterais da terapia com vitamina D são a hipercalcemia e a hipercalcúria, que devem

ser monitoradas no início do tratamento juntamente com o fósforo sérico.

CASO CLÍNICO COMENTADO

As manifestações clínicas apresentadas pela paciente no caso relatado neste capítulo são compatíveis com hipocalcemia, a qual foi confirmada por uma dosagem reduzida de cálcio sérico. O nível de PTH sérico baixo confirmou, então, o diagnóstico de hipoparatiroidismo. Outro dado importante que corrobora esse diagnóstico é o fato de a paciente ter sido submetida a uma tireoidectomia, cirurgia que pode ter como complicação a disfunção paratireóidea, devido à proximidade anatômica das estruturas.

Além de realizar terapia de reposição, a paciente deve ser acompanhada para diferenciar se o quadro é transitório, o qual tipicamente ocorre no período pós-operatório (primeiras 24 a 48 horas), ou se é definitivo.

REFERÊNCIA

1. Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

LEITURAS RECOMENDADAS

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison’s principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med. 2000;343(25):1863-75.

Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359(4):391-403.

Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.

Hiperprolactinemia

Lenise Valler

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 22 anos, que deseja engravidar, percebeu que não estava mais menstruando desde que interrompeu o uso oral de anticoncepcional hormonal há um ano e recentemente desenvolveu galactorreia. Ela não estava utilizando nenhuma medicação e afirma não apresentar cefaleia, perda de visão ou alteração de libido. No exame físico, não se constatou qualquer anormalidade, exceto por galactorreia bilateral. O teste de gonadotrofina coriônica humana foi negativo, e o nível de tireotrofina estava normal. A dosagem de prolactina sérica foi de $95 \mu\text{g/L}$. A ressonância magnética (RM) de encéfalo evidenciou uma massa de 6 mm de diâmetro no lobo anterior da hipófise.

DEFINIÇÃO

A hiperprolactinemia é um aumento no nível de prolactina (PRL) circulante. Ela frequentemente causa problemas reprodutivos, em especial infertilidade anovulatória em mulheres. A hiperprolactinemia é a alteração endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário, predominando em pacientes do sexo feminino (Fig. 28.1).

PATOGÊNESE

Como a maioria dos hormônios da hipófise anterior, a PRL está sob a regulação de hormônios hipotalâmicos liberados por meio da circulação portal hipotalâmico-hipofisária. Na maior parte do tempo, a dopamina fornece sinal inibitório que impede a liberação de PRL. A estimulação é mediada pelo hormônio liberador da tireotrofina (TRH) produzido no hipotálamo. O balanço entre esses dois hormônios determina o nível de PRL liberado da hipófise anterior.

A PRL humana é um hormônio heterogêneo, e as principais formas circulantes são um monômero de peso molecular em torno de 23 kDa, um dímero com peso molecular em torno de 45 kDa (*big prolactin*) e a forma de alto peso molecular, com 150 a 170 kDa (*big big prolactin*), geralmente conhecida como macroprolactina.

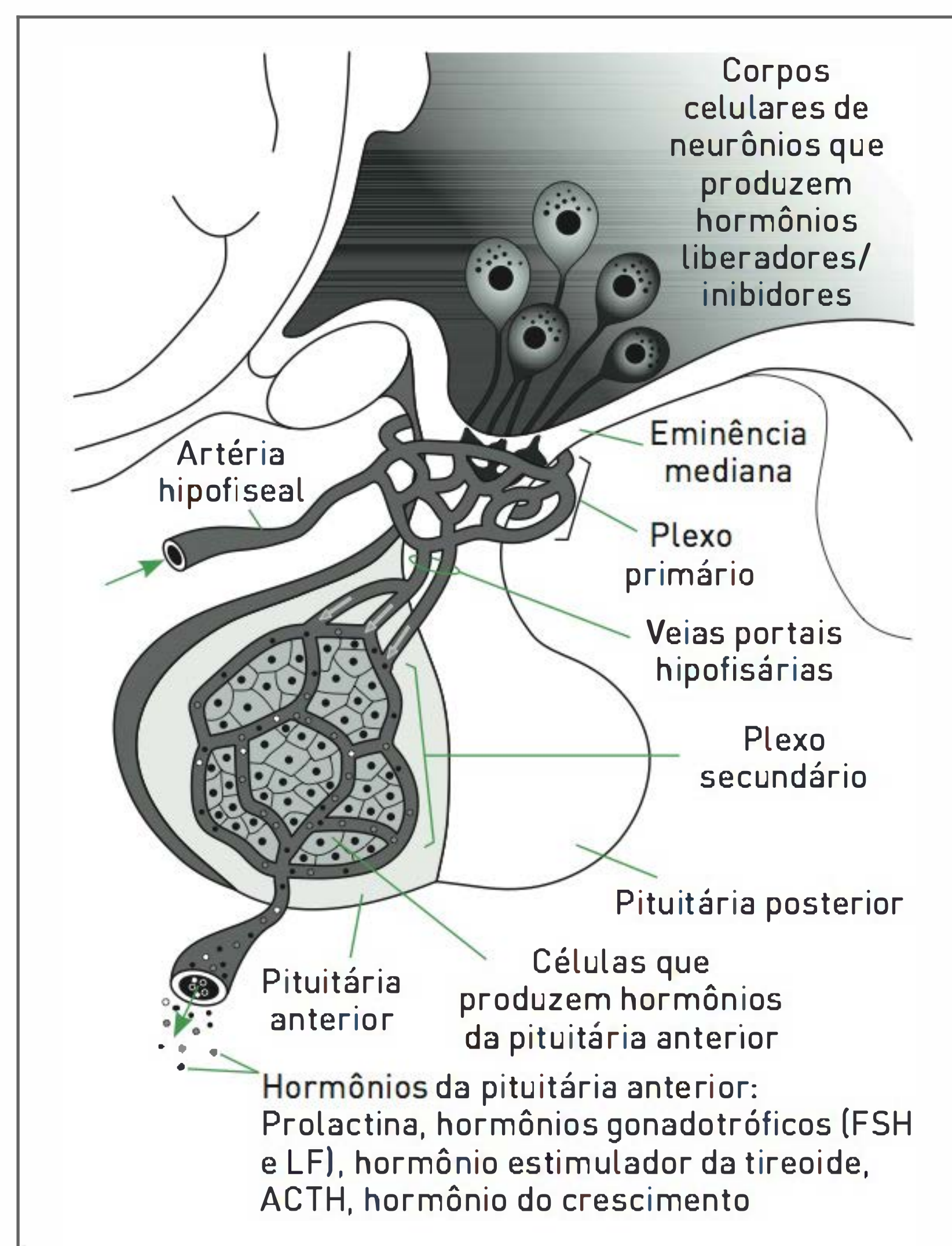


FIGURA 28.1
Eixo hipotalâmico-hipofisário.

A forma monomérica representa cerca de 80 a 90% da PRL total no soro de indivíduos normais e de pacientes com diagnóstico clínico e anatômico de prolactinoma. Em contraste, a *big prolactin* e a *big big prolactin*, ainda que encontradas em praticamente todos os indivíduos, estão presentes em concentrações pouco significativas, em geral inferiores a 10% da prolactina total circulante. Quando o soro do paciente apresenta um predomínio de *big big PRL*, essa condição é chamada de macroprolactinemia.

A caracterização das três formas de macroprolactina é preferencialmente realizada por meio de estudos de cromatografia em colunas de gel filtração, em que a eluição ocorre em função do peso molecular (Fig. 28.2).

ETIOLOGIA

A dosagem de PRL sérica atualmente tem indicações cada vez mais amplas que incluem alterações menstruais, amenorreia, infertilidade e galactorreia em mulheres, bem como nos homens com disfunção erétil ou infertilidade. Na determinação da etiologia da hiperprolactinemia e na interpretação da dosagem da PRL, deve-se atentar para algumas armadilhas que podem levar a um diagnóstico incorreto.

Existem várias possíveis causas de hiperprolactinemia que se enquadram em três principais categorias: fisiológicas, farmacológicas e patológicas (Quadro 28.1 e

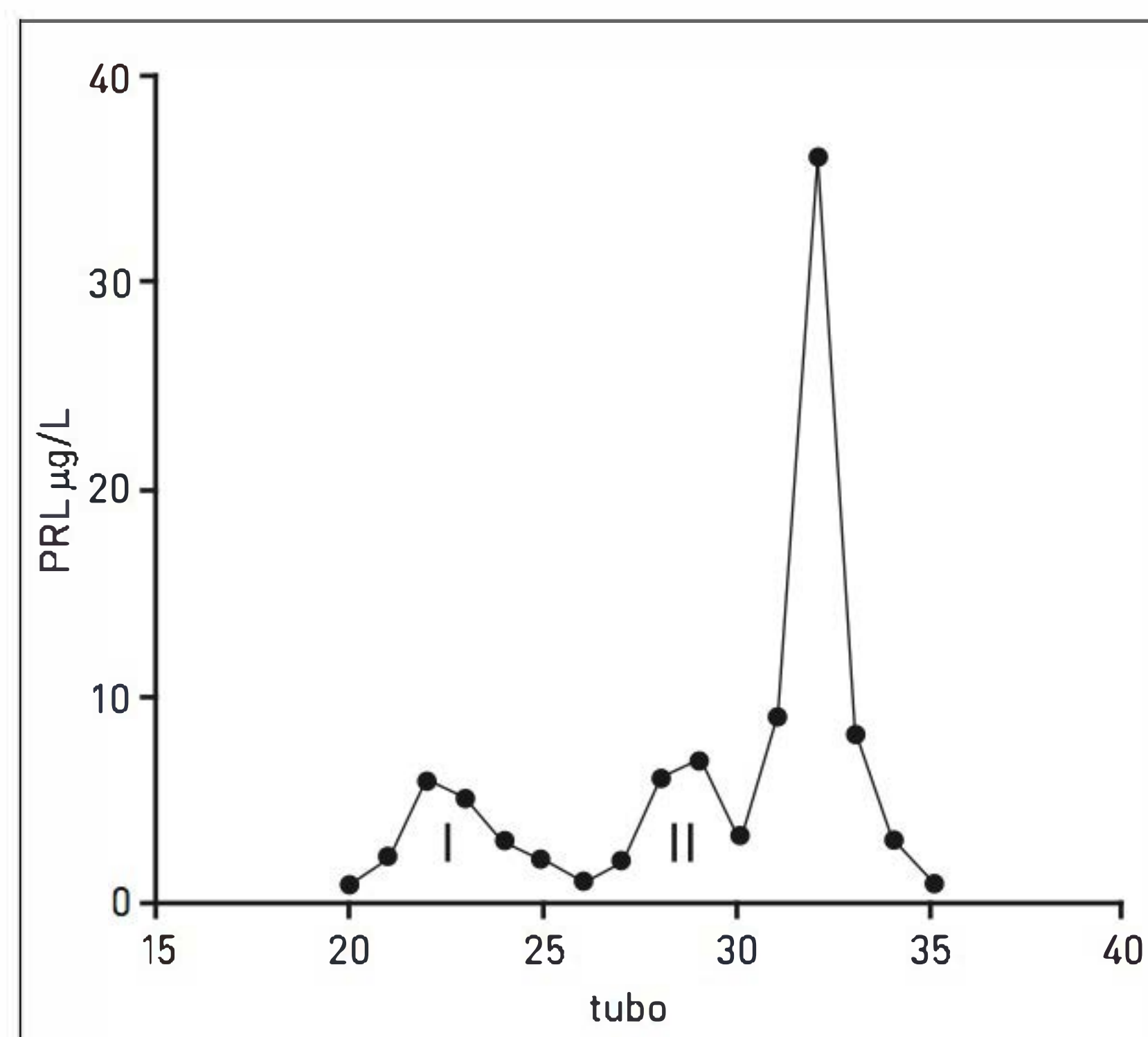


FIGURA 28.2

Perfil de eluição de prolactina obtido pela cromatografia de gel filtração de soro de pacientes com prolactinoma. O pico I representa a macroprolactina, o pico II, os dímeros de PRL, e o pico III, as formas monoméricas, as quais predominam (> 90% das formas circulantes de PRL) em indivíduos normais e naqueles com prolactinomas.

Fig. 28.3). Além disso, a hiperprolactinemia pode surgir quando há um predomínio no soro da macroprolactina (macroprolactinemia).

Causas fisiológicas. As causas fisiológicas de hiperprolactinemia mais importantes são a gravidez e a amamentação. Além disso, em situações de estresse, exercício e sono ocorre liberação de um ou mais fatores liberadores da PRL, resultando na elevação dos níveis séricos do hormônio.

Causas farmacológicas. A causa mais comum de hiperprolactinemia não fisiológica é o uso de medicações que atuam no sistema nervoso central (Tab. 28.1). O aumento da PRL ocorre por meio de diferentes mecanismos:

- Aumento da transinibição da produção central de dopamina (verapamil, heroína, morfina, análogos da encefalina).
- Inibição da recaptção de dopamina (antidepressivos tricíclicos, cocaína, anfetamina, inibidores da monoaminoxidase).
- Inibição da recaptção de serotonina (opiáceos, fenfluramina, fluoxetina).

Causas patológicas

a) Tumores e outros distúrbios hipofisários e hipotalâmicos

A hiperprolactinemia patológica, tem como principais causadores os prolactinomas, que representam o adenoma hipofisário funcionante mais comum (40 a 60% dos casos). Outros tumores da região hipotalâmico-hipofisária podem também ocorrer com hiperprolactinemia, seja por produção aumentada da PRL (adenomas hipofisários mistos produtores de PRL e GH ou de PRL e ACTH) ou por comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária (p. ex., adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes e craniofaringiomas). Nessa última situação, esses tumores são denominados **pseudoprolactinomas**, pois não são secretores de PRL, mas interferem com o aporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise. Lesões infiltrativas, vasculares, pós-radioterapia e sela vazia também podem causar hiperprolactinemia por produção hipotalâmica inadequada de dopamina ou por comprometimento da haste hipotálamo-hipofisária.

b) Doenças sistêmicas

A hiperprolactinemia ocorre em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário e em 30% dos casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP). Pode também ser uma manifestação ocasional da doença de Addison, reversível após a reposição de glicocorticoides. Também é um achado comum em pacientes com cirrose hepática (20% dos casos) ou insuficiência renal.

TABELA 28.1 Efeito das medicações psicotrópicas nos níveis de prolactina*

Medicações	Aumento na prolactina †
Antipsicóticos	
Típicos	
Fenotiazinas	+++
Butirofenonas	+++
Tioxantenos	+++
Atípicos	
Risperidona	+++
Molindona	++
Clozapina	0
Quetiapina	+
Ziprasidona	0
Aripiprazol	0
Olanzapina	+
Antidepressivos	
Tricíclicos	
Amitriptilina	+
Desipramina	+
Clomipramina	+++
Nortriptilina	-
Imipramina	CR
Maprotilina	CR
Amoxapina	CR
Inibidores da monoaminoxidase	
Pargilina	+++
Clorgilina	+++
Tranilcipromina	±
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	
Fluoxetina	CR
Paroxetina	±
Citalopram	±
Fluvoxamina	±
Outros	
Nefazodona	0
Bupropiona	0
Venlafaxina	0
Tradozona	0

*CR, relatos de casos isolados de hiperprolactinemia mas geralmente sem aumento no níveis de prolactina.
0, sem efeito; ±, aumento mínimo mas não a níveis anormais; +, aumento a níveis anormais em pequena percentagem de pacientes; ++, aumento a níveis anormais em 25% a 50% dos pacientes; +++, aumento a níveis anormais em mais de 50% dos pacientes.

c) Hiperprolactinemia idiopática

A denominação **hiperprolactinemia idiopática** tem sido reservada para os pacientes sem uma causa óbvia para o distúrbio hormonal. Na maioria dos casos, trata-se provavelmente de microadenomas com diâmetros muito reduzidos (< 3 mm) que não foram visualizados pelos métodos de imagem.

d) Hiperprolactinemia neurogênica

A elevação reflexa da PRL mediada pela ativação das vias aferentes que seguem através do cordão medular

pode ocorrer devido a lesões irritativas da parede torácica (herpes-zóster, toracotomia, queimadura, mastectomia) e doenças do cordão medular (ependimoma cervical, siringomielia, *tabes dorsalis*, tumores extrínsecos).

e) Tumores extra-hipofisários secretores de PRL

Muito excepcionalmente, a hiperprolactinemia resulta da produção ectópica de PRL. Tal situação foi relatada apenas em associação a gonadoblastoma, teratoma ovariano, carcinoma broncogênico e hipernefroma. Devido à sua raridade, não deve ser pesquisada como rotina, a menos que haja um tumor extra-hipofisário clinicamente diagnosticado.

QUADRO 28.1 Principais causas de hiperprolactinemia

Doenças hipotalâmicas

- Tumores: craniofaringioma, meningioma, disgerminoma, hamartoma, glioma, metástases, etc.
- Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, histiocitose X, granuloma eosinofílico, etc.

Doenças hipofisárias

- Prolactinomas, acromegalia
- Síndrome da sela vazia, hipofisite linfocítica
- Doença de Cushing, adenomas clinicamente não funcionantes
- Metástases, germinoma intrasselar
- Doenças infiltrativas: sarcoidose, tuberculose, granuloma de células gigantes, etc.

Lesões da haste hipofisária

- Traumatismo craniano, pós-operatório, irradiação, hastite

Neurogênica

- Lesões irritativas da parede torácica: herpes-zóster, toracotomia, mastectomia, queimadura
- Lesões do cordão medular: ependimoma cervical, siringomielia, tumores extrínsecos, *tabes dorsalis*

Doenças sistêmicas

- Endócrinas; hipotireoidismo primário, insuficiência suprarrenal, síndrome dos ovários policísticos
- Não endócrinas: insuficiência renal crônica, cirrose

Drogas

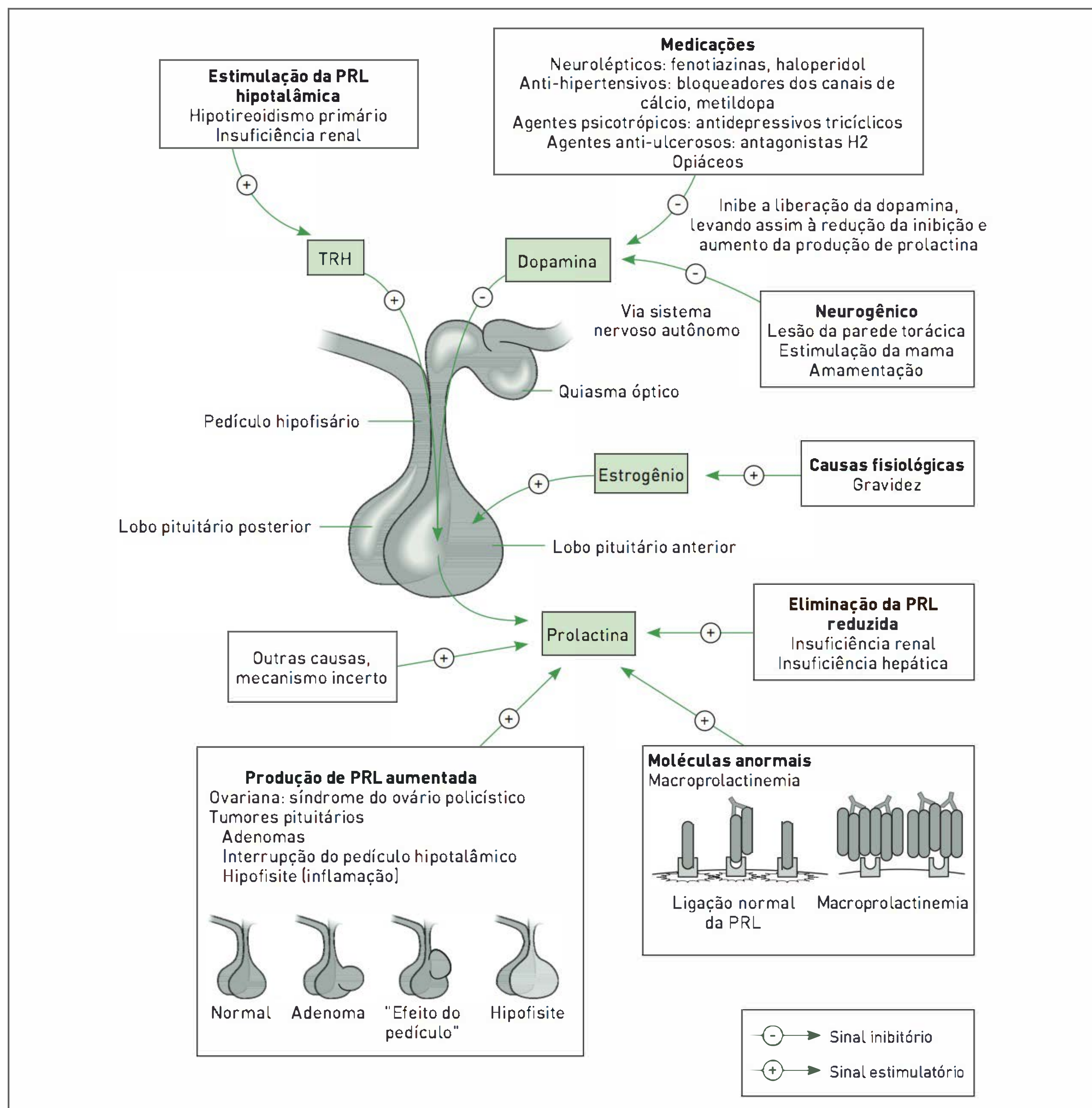
- Estrogênio, fenotiazinas (clorpromazina, flutenazina), butirofenonas (haloperidol), tioxantenos, benzamidas (metoclopramida, sulpirida), domperidona, risperidona, reserpina, a-metildopa, verapamil, narcóticos (heroína, morfina, análogos de encefalina), cocaína, antidepressivos tricíclicos, anfetamina, inibidores da monoaminoxidase, fenfluramina, amoxapina, fluoxetina, inibidores de protease, cimetidina, etc.

Outras causas

- Gravidez, amamentação, estresse (físico ou emocional), pseudociese, etc.

Idiopática

Macroprolactinemia

**FIGURA 28.3****Causas de hiperprolactinemia.**

A PRL é controlada pelo hipotálamo. Enquanto a dopamina serve como sinal inibitório, prevenindo a secreção de PRL, o TRH causa estimulação sob determinadas circunstâncias. Aumento na liberação hormonal pela hipófise pode ocorrer por adenomas produtores de PRL ou por inflamação (hipofisite). Em geral, medicações resultam em uma elevação de PRL por meio de propriedades antidopaminérgicas. Lesões

na parede torácica e estimulação mamária funcionam como estimuladores periféricos do controle autonômico, que ativam vias neurogênicas centrais, causando diminuição da liberação de dopamina dentro da circulação hipofisária. Em outros casos, como insuficiência hepática ou renal, a PRL é depurada menos rapidamente da circulação sistêmica, tendo como consequência um aumento de seus níveis.

SINAIS E SINTOMAS

A hiperprolactinemia persistente interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), inibindo a liberação do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), prejudicando, assim, a produção de esteroides gonadais.

A hiperprolactinemia, na mulher, causa galactorreia em 80% dos casos.

Quando se investiga causas de amenorreia secundária, constata-se hiperprolactinemia em 30% da vezes.

No homem, galactorreia ocorre somente com valores extremamente altos de PRL. A ginecomastia é a manifestação de hipogonadismo secundário que surge em geral (Quadro 28.2).

■ Macroprolactinemia

A macroprolactinemia caracteriza-se pelo predomínio no soro da macroprolactina, um complexo antígeno-anticorpo de PRL monomérica e IgG que apresenta baixa atividade biológica ou *big big prolactin*.

Há suspeita de macroprolactinemia quando a pessoa com hiperprolactinemia não apresenta os sintomas típicos e/ou evidência de um tumor hipofisário na ressonância magnética (RM). A ligação da prolactina à imunoglobulina altera suas propriedades funcionais, tornando-a menos disponível para a ligação com os receptores específicos, devido a uma capacidade limitada em atravessar o endotélio vascular.

QUADRO 28.2 Principais sintomas de hiperprolactinemia

Apresentação clínica da hiperprolactinemia

Mulher pré-menopausa

- PRL → 100 ng/mL causa hipogonadismo, galactorreia e amenorreia. O hipogonadismo depende do grau de elevação da PRL.
- PRL entre 51 a 100 ng/mL: oligomenorreia.
- PRL 31 a 50 ng/mL: fase lútea encurtada, diminuição de libido e infertilidade.
- Aumento de peso pode ser associado a tumores secretores de prolactina.
- Osteopenia é presente principalmente quando há hipogonadismo associado. Grau de perda óssea relaciona-se com duração e gravidade do hipogonadismo.

Homens

- Diminuição de libido, infertilidade, impotência, diminuição na produção de esperma, ginecomastia e raramente galactorreia.
- Impotência não é responsiva ao tratamento com testosterona e é associada a diminuição da massa muscular, perda de cabelos e osteoporose.

O método de referência para a quantificação da macroprolactina é a cromatografia líquida em coluna de gel filtração. Essa última, apesar de teoricamente simples, é trabalhosa, demorada e de alto custo, devendo ser restrita a laboratórios de referência e a casos selecionados. O método de triagem mais empregado, devido a sua simplicidade, boa reprodutibilidade e correlação com o método de referência, é a precipitação com polietilenglicol (PEG). Este permite a definição da condição em 85% dos casos.

DIAGNÓSTICO

Para a correta identificação da etiologia da hiperprolactinemia, vários fatores devem ser considerados, como história clínica, exame físico, achados laboratoriais e exames de imagem para estudo da sela túrcica.

Diagnosticada a hiperprolactinemia, deve-se inicialmente investigar o uso de substâncias que possam elevar a PRL. É importante lembrar que o uso crônico de algumas drogas ilícitas, como a cocaína, é uma das possíveis causas de hiperprolactinemia, e essa informação pode ser omitida pelo paciente. É fundamental também que sempre se descarte gravidez em pacientes amenorreicas com hiperprolactinemia.

O hipotireoidismo primário deve também ser sempre considerado. Dados que reforçam essa possibilidade diagnóstica são achado de bócio ou cicatriz cirúrgica na região cervical anterior, radioterapia prévia de cabeça ou pescoço, metrorragia ou manifestações clássicas da hipofunção tireoidiana (intolerância ao frio, fala arrastada, sonolência, adinamia).

Galactorreia nem sempre ocorre quando há hiperprolactinemia, sendo que pode ser intermitente ou apenas evidenciável à expressão mamilar. Além disso, muitas mulheres com galactorreia são normoprolactinêmicas, caracterizando, assim, a **galactorreia idiopática**. Ao realizar exame físico, deve-se pesquisar também a presença de lesões irritativas ou traumáticas na parede torácica (p. ex., queimaduras, herpes-zóster, toracotomia e mastectomia), uma vez que podem determinar elevação reflexa da PRL.

Diagnosticada a hiperprolactinemia em indivíduos assintomáticos, a possibilidade de macroprolactinemia deve sempre ser considerada, mas a presença de galactorreia, distúrbios menstruais e/ou infertilidade **não** exclui esse diagnóstico.

Em relação ao exame de imagem, a tomografia computadorizada (TC) e em especial a RM permitem a visualização de praticamente todos os macroprolactinomas (diâmetro > 10 mm), bem como da maioria dos microprolactinomas (diâmetro < 10 mm). Contudo, precisa-se atentar para a possibilidade de a lesão evidenciada ser

um incidentaloma hipofisário. Dessa forma, a lesão observada na RM pode ser um achado casual em pacientes cuja hiperprolactinemia resulte do uso de drogas ou da ocorrência de doenças sistêmicas, bem como naquelas com macroprolactinemia. Além disso, no hipotireoidismo primário, devido à hiperplasia hipofisária, pode ser evidenciada uma imagem pseudotumoral, inclusive com extensão supraselar. A fim de evitar isso, os exames de imagem devem ser realizados somente após a exclusão de hiperprolactinemia de causa fisiológica, farmacológica ou decorrente de doenças sistêmicas, como hipotireoidismo, cirrose e insuficiência renal. Uma exceção para essa recomendação aplica-se aos pacientes com óbvias manifestações neuro-oftalmológicas indicativas da presença de um tumor na região selar, tais como cefaleia, hemianopsia bitemporal, comprometimento de nervos cranianos (ptose palpebral, oftalmoplegia e/ou dor facial). Nessa situação, a RM está sempre indicada (Fig. 28.4).

A magnitude da elevação dos níveis de PRL pode ser de grande utilidade na determinação da possível etiologia de hiperprolactinemia, uma vez que os maiores valores são encontrados em pacientes com tumores hipofisários. Nesses casos, se o valor da PRL for menor do que 200 ng/mL, deve ser considerada a possibilidade de **efeito gancho** (Fig. 28.5): o excesso de PRL interfere no imunoensaio, impedindo a ligação do segundo anticorpo (sinalizador) após a ligação da PRL ao anticorpo de captura (fase sólida). O **efeito gancho** provoca resultados falsamente baixos, e

pode ser evidenciado por meio da diluição do soro, quando os valores aumentam consideravelmente.

Observação

Uma única medida de PRL no sangue, em qualquer hora do dia, geralmente é adequada para documentar hiperprolactinemia. Devido à natureza pulsátil da secreção da PRL e ao efeito do estresse, um teste que mostrar resultados entre 25 e 40 µg/L deve ser repetido.

Níveis séricos de PRL falsamente baixos podem também ser encontrados em pacientes com tumores que tenham grandes áreas císticas. Nessa situação, apesar do grande volume do adenoma, há um menor número de células lactotróficas produtoras de

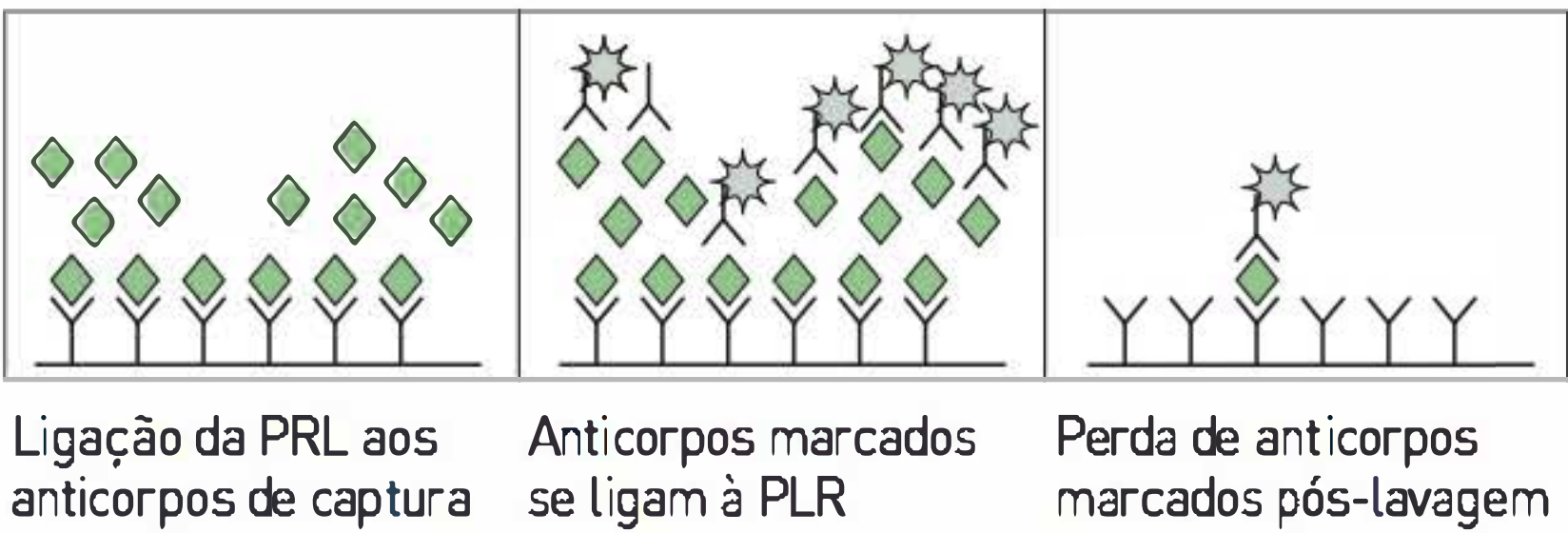


FIGURA 28.5 Representação esquemática do efeito gancho.

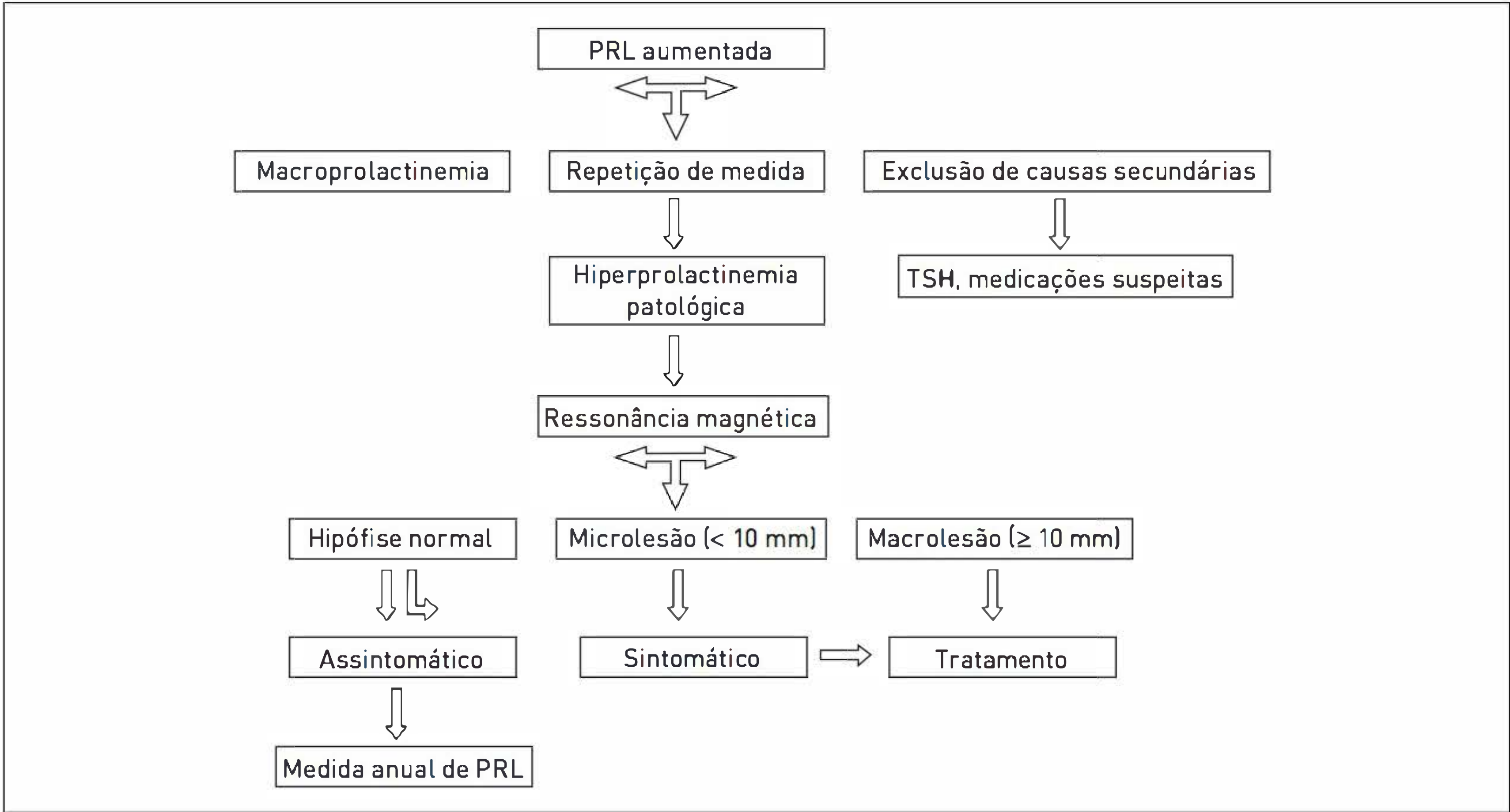


FIGURA 28.4 Fluxograma da abordagem de hiperprolactinemia.

PRL. Uma vez excluída a possibilidade de valores falsamente baixos da prolactinemia, a detecção de níveis de PRL menores do que 100 ng/mL em um paciente com macroadenoma hipofisário é, portanto, altamente indicativa do diagnóstico de um pseudo-prolactinoma.

■ Prolactinomas

Tumores secretores de PRL são neoplasias benignas que correspondem a 40% dos casos de todos os tumores hipofisários. Mais de 90% desses tumores são pequenos, intrasselares e raramente aumentam de tamanho (Fig. 28.6).

Em mulheres, a maioria dos tumores é pequeno no momento do diagnóstico, e cefaleia e outros déficits neurológicos são de rara incidência. Em homens, prolactinomas geralmente tendem a ser grandes no momento do diagnóstico e podem causar disfunção de nervos cranianos, perda visual e hipopituitarismo.

Vários pacientes com microadenomas tiveram acompanhamento médico por muitos anos sem tratamento, tendo mostrado que o risco de progressão para macroadenoma em 10 anos é pequeno (aproximadamente 7%).

Em pacientes com macroprolactinomas, os níveis séricos de PRL geralmente são maiores do que 200 ng/mL, enquanto nos com microprolactinomas, em geral estão entre 100 e 200 ng/mL, mas, não raramente, podem ser menores do que 100 ng/mL. É importante salientar que macroprolactinomas volumosos podem cursar com níveis

de PRL menores do que 200 ng/mL ou até mesmo menores do que 100 ng/mL devido à ocorrência do chamado efeito gancho (*hook effect*). O efeito gancho ocorre com mais frequência quando se usa o método imunorradiométrico (IRMA).

■ Prolactina nas doenças sistêmicas

Em pacientes com doenças sistêmicas (endócrinas ou não) ou em uso de drogas que impliquem elevação da PRL, os níveis desta geralmente são menores do que 100 ng/mL. Contudo, em pacientes com insuficiência renal medicados com α -metildopa ou metoclopramida, os níveis de PRL podem alcançar valores em torno de 2.000 ng/mL. No que se refere ao hipotireoidismo primário, há somente modesta elevação da PRL em torno de 40% dos pacientes. Em casos de síndrome dos ovários policísticos, os valores da PRL habitualmente também são menores do que 100 ng/mL.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da hiperprolactinemia é corrigir as consequências bioquímicas do excesso hormonal.

De forma mais específica, pode-se elencar os seguintes objetivos:

- Restaurar e manter as funções gonadais.
- Restaurar a fertilidade.
- Prevenir osteoporose.

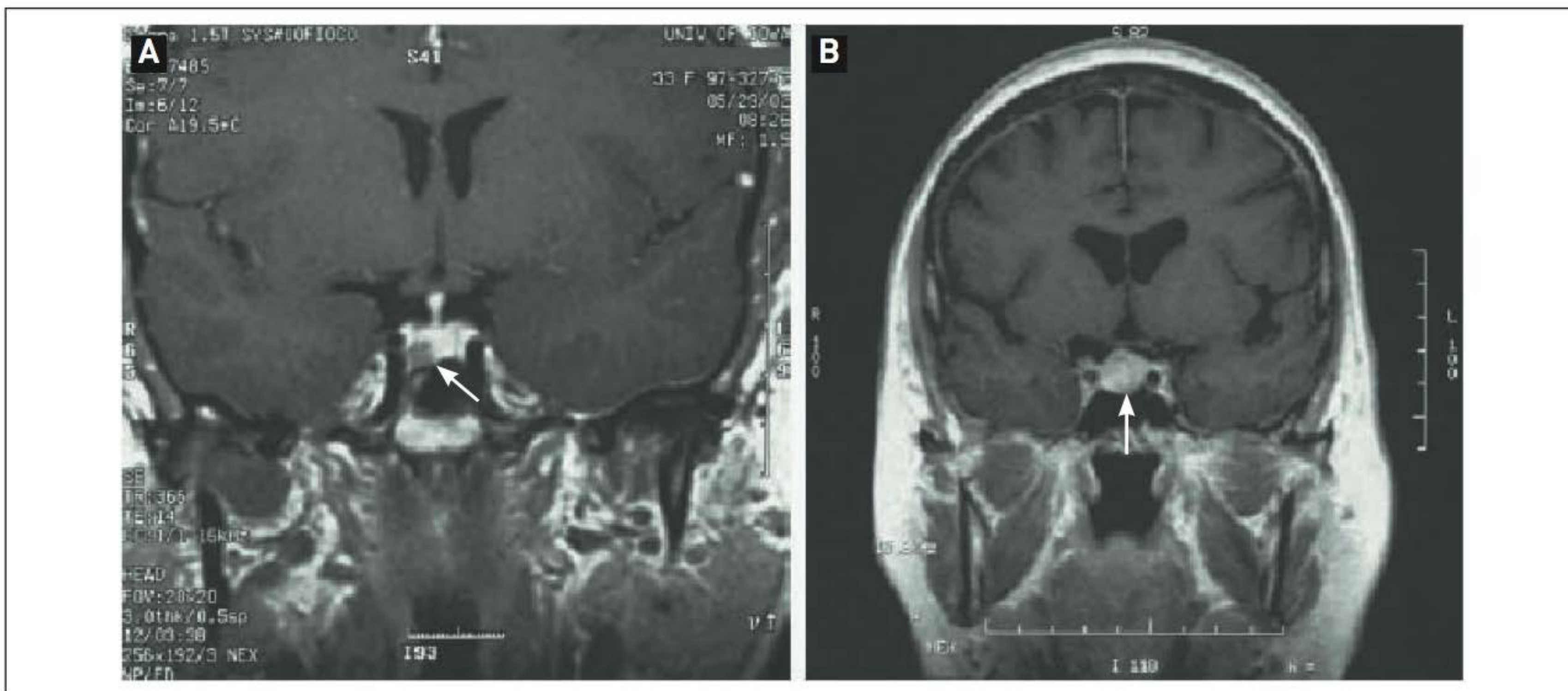


FIGURA 28.6

Microadenoma e macroadenoma em RM com gadolínio e sequência T1 corte coronal. O microadenoma (painel A) é uma massa intrasselar hipodensa de 4 mm de diâmetro. O macroadenoma (painel B) é uma massa de 1 cm de diâmetro, com extensão para o quiasma óptico.

- Se houver tumor, corrigir anormalidades neurológicas, reduzir massa tumoral, preservar a função da hipófise, prevenir progressão da doença hipotalâmica.

■ **Microadenomas**

Tanto a bromocriptina quanto a cabergolina diminuem a secreção de PRL e reduzem o tamanho tumoral.

A bromocriptina é o tratamento de escolha quando se tem como objetivo a restauração da fertilidade. Esse medicamento normaliza a secreção da PRL em 82% das mulheres com microadenomas e restaura a menstruação e a fertilidade em mais de 90%.

O uso de agonistas dopaminérgicos deve ser continuado, a menos que a paciente engravide. A PRL deve ser dosada anualmente. Em alguns casos, a medicação pode ser interrompida, e, em 25% das mulheres tratadas por pelo menos dois anos, o nível de PRL permanece normal após a suspensão do fármaco. Caso a PRL não retorne ao nível normal após o tratamento ou caso o paciente não tolere agonista dopaminérgico, a alteração do medicamento pode ser efetiva.

■ **Macroadenomas**

Devido ao grande potencial de crescimento, todos os macroadenomas são indicações absolutas para tratamento. Deve-se iniciá-lo com agonista dopaminérgico e manter acompanhamento endocrinológico. Assim como nos microadenomas, prefere-se bromocriptina para a manutenção da fertilidade.

■ **Agonistas da dopamina (AgD)**

Os agonistas dopaminérgicos são o tratamento terapêutico primário dos micro e macroprolactinomas. Eles normalizam os níveis da PRL, normalizam a função reprodutora, recuperam a função hipofisária, melhoram os campos visuais, tratam os sintomas, melhoram a densidade óssea e diminuem o volume tumoral (Tab. 28.2).

Em caso de gravidez, os agonistas dopaminérgicos devem ser suspensos. Um aumento do tumor na gravidez é pouco frequente (3 a 5% nos microadenomas e 15 a 30% nos macroadenomas).

■ **Hipofisectomia e radioterapia**

A ressecção de tumores associados à PRL aumentada requer considerações cuidadosas como parte do tratamento. A ressecção pode ser indicada em casos de pacientes com adenomas não funcionantes ou outros adenomas não lactotróficos associados à hiperprolactinemia e em pacientes que não obtiveram bons resultados com a terapia médica (Quadro 28.3).

Os melhores resultados obtidos com ressecção transfenoidal de prolactinomas estão limitados a centros de grande experiência.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Para a paciente desse caso, diagnosticou-se microadenoma secretor de PRL.

QUADRO 28.3 Indicações para hipofisectomia e para radioterapia

Cirurgia

- Aumento do volume do tumor apesar do tratamento com AgD
- Apoplexia hipofisária
- Intolerância aos AgD
- Persistente compressão do quiasmo apesar do tratamento com AgD
- Prolactinomas quísticos não respondedores aos AgD
- Rinorreia de líquido cefalorraquidiano na administração dos AgD
- Doentes psiquiátricos em que os AgD são contraindicados

Radioterapia

- Prolactinomas agressivos, que não correspondem à dose máxima de AgD e à cirurgia

TABELA 28.2 Tratamento com agonistas dopaminérgicos

Fármaco	Dose	Efeitos secundários
Bromocriptina	Dose inicial 0,625-1,250 mg/dia Dose de manutenção: 2,5-mg/dia	<ul style="list-style-type: none">• Frequentes: náuseas, vômitos, cefaleia, tonturas, hipotensão postural, obstipação, congestão nasal• Raros: fadiga, depressão, ansiedade, intolerância ao álcool, leucopenia, trombocitopenia, arritmias e hepatite
Cabergolina	Dose inicial: 0,25-0,5 mg/sem Dose de manutenção: 0,25-3,0 mg/sem	<ul style="list-style-type: none">• Raros: vasospasmos, psicose• Possíveis: alteração nas valvas cardíacas

Fonte: Adaptada de Klibanski.¹

Ela iniciou tratamento com bromocriptina e manteve uso de contracepção mecânica até regulação dos ciclos menstruais. Passados alguns meses, suspendeu o uso do contraceptivo e engravidou. A administração de bromocriptina também foi interrompida. Após a gestação, provavelmente precisará da medicação durante a lactação.

Para pacientes que recebem o medicamento por mais de dois anos, deve-se atentar para a interrupção do tratamento e para a reavaliação dos níveis de PRL, a fim de determinar a necessidade de manutenção destes.

REFERÊNCIA

1. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1219-26.

LEITURAS RECOMENDADAS

Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.

Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):341-53.

Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2035-41.

Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;169(6):575-81.

Vilar L, Naves LA, Gadelha M. Armadilhas no diagnóstico da hiperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(4):347-57.

Hiperaldosteronismo primário

*Mateus Dornelles Severo
Jordana de Fraga Guimarães*

*Beatriz D. Schaan
Elvino Barros*

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 28 anos, comparece à consulta devido à hipertensão arterial sistêmica de diagnóstico recente. Ele afirma sentir fraqueza muscular e parestesias e não ter administrado medicamentos. As medidas de pressão arterial aferidas no posto de saúde são de, em média, 170/100 mmHg. Nos exames laboratoriais, constatarem-se resultados normais, exceto por hipocaliemia. O eletrocardiograma apresenta ondas T apiculadas. No exame físico, o paciente apresenta pressão arterial de 175/110 mmHg, frequência cardíaca de 60 bpm e índice de massa corporal (IMC) de 23 kg/m², sem outras particularidades.

DEFINIÇÃO

O hiperaldosteronismo primário é um estado de produção de aldosterona excessivo de forma inapropriada, relativamente independente do sistema renina-angiotensina e não supressível por sódio. A produção inapropriada de aldosterona causa hipertensão arterial acompanhada de supressão da renina plasmática, retenção de sódio e hipercaliúria, a qual pode determinar hipocaliemia, bem como elevado risco cardiovascular a longo prazo desproporcional ao conferido apenas pelos altos níveis pressóricos.

EPIDEMIOLOGIA

Embora classicamente o hiperaldosteronismo seja considerado não frequente, atualmente sua prevalência é de 5 a 13% em pacientes com diagnóstico de HAS, tanto na atenção primária quanto na centros de referência. Essa mudança deve-se principalmente à introdução das medidas de renina e aldosterona plasmáticas, cuja relação é mais sensível para a detecção dos casos do que a busca comumente realizada em pacientes com hipocaliemia e HAS resistente.

ETIOLOGIA

As principais causas de hiperaldosteronismo primário são os adenomas produtores de aldosterona (APA), em 35% dos casos, e a hiperplasia suprarrenal bilateral idiopática (HAI), em 60% dos casos. São causas menos comuns: hiperplasia suprarrenal unilateral, carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona, hiperaldosteronismo familiar (aldosteronismo remediável por glicocorticoides ou hiperaldosteronismo familiar tipo 1 e hiperaldosteronismo familiar tipo 2) e adenoma ou carcinoma produtor de aldosterona ectópico.

Patogênese da hipertensão mineralocorticoide

A aldosterona é um hormônio com potente atividade mineralocorticoide que age nas porções terminais do néfron, ligando-se a receptores citoplasmáticos das células dos túbulos coletores. A atividade mineralocorticoide causa modificação dos canais iônicos de sódio da membrana apical, promovendo reabsorção de sódio. O aumento da negatividade luminal ocasiona excreção tubular de potássio e íon hidrogênio. Como consequência

do excesso de aldosterona, ocorrem retenção de sódio e de água, excreção excessiva de potássio e hipocaliemia, expansão volêmica, elevação dos níveis tensionais e queda na concentração e na atividade da renina plasmática. No entanto, a retenção de 1 a 3 L de líquido determina o fenômeno conhecido como escape mineralocorticoide, caracterizado pelo aumento da produção de fator natriurético atrial e natriurese pressórica, resultando em níveis mais altos de excreção renal de sódio, determinando que o volume plasmático volte ao normal, embora a perda de potássio e a hipertensão arterial persistam. A persistência da hipertensão arterial ocorre, do ponto de vista hemodinâmico, devido ao aumento da resistência vascular periférica.

A longo prazo, o hiperaldosteronismo primário não tratado pode causar estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial, enrijecimento das artérias, remodelamento e hipertrofia do miocárdio, comprometendo a função diastólica do ventrículo esquerdo. Essas mudanças são caracterizadas por maior incidência de eventos cardiovasculares (fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, edema pulmonar e infarto agudo do miocárdio) a longo prazo.

SINAIS E SINTOMAS

A maioria dos pacientes é assintomática, mas podem apresentar os seguintes sintomas:

- Poliúria
- Polidipsia
- Parestesias
- Fraqueza muscular
- Alcalose hipocalêmica
- Intolerância à glicose

A hipertensão geralmente é de leve a moderada, mas pode ser grave e refratária ao uso de diferentes agentes anti-hipertensivos. Em geral, a hipertensão está associada à hipocaliemia e à alcalose metabólica, ambas responsáveis pela maioria dos sintomas citados anteriormente.

■ Quadro clínico

A principal característica clínica do hiperaldosteronismo primário é a HAS. Em pacientes com HAS resistente (em uso de, pelo menos, três anti-hipertensivos em doses plenas, sendo um diurético), a prevalência de hiperaldosteronismo primário pode alcançar 11%. Apesar da retenção hidrossalina característica, não há edema, devido ao escape mineralocorticoide.

A hipocaliemia, que em outro momento era essencial para o diagnóstico, ocorre em 45% dos casos de hiperaldos-

teronismo primário, 50% nos adenomas (APA) e 17% nas hiperplasias (HAI). Uma vez que a hipercaliúria depende em parte da troca de sódio por potássio em nível renal, a adoção de dieta pobre em sódio pode impedir a ocorrência da excessiva excreção de potássio e hipocaliemia. Quando ocorre hipocaliemia, pode haver queixas de fraqueza muscular, parestesias, paralisia intermitente, tetania e poliúria. Outros distúrbios eletrolíticos de incidência possível são hipernatremia moderada, hipomagnesemia e alcalose metabólica. Ao realizar exame físico, os sinais de Chvostek e Trousseau podem estar presentes, principalmente nos pacientes com graus mais acentuados de alcalose metabólica.

DIAGNÓSTICO

Na Figura 29.1 é apresentado um fluxograma para a investigação e determinação do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

■ Rastreamento

Recomenda-se o rastreamento para pacientes com alta suspeita de hiperaldosteronismo primário, como aqueles que apresentam HAS e hipocaliemia, com ou sem uso de diuréticos; HAS grave (PA sistólica > 160 mmHg ou PA diastólica > 100 mmHg); HAS resistente (uso de pelo menos três anti-hipertensivos em doses plenas, sendo um diurético); HAS e incidentaloma de suprarrenal; HAS e história familiar de hipertensão com início precoce (menos de 30 anos) ou doença cerebrovascular em idade jovem (< 40 anos); em familiares de primeiro grau hipertensos de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

A coleta de sangue para o rastreamento deve ser realizada preferencialmente entre 8 e 10 horas, após 2 horas de deambulação, permanecendo o paciente sentado por 5 a 15 minutos antes da coleta. A ingestão de sal deve ser a habitual do paciente, pois a restrição salina eleva a renina, podendo determinar resultado falso-negativo. Os níveis de potássio devem ser previamente adequados (> 3,5 mEq/L), mesmo que seja necessária suplementação oral, pois a hipocaliemia reduz os níveis de aldosterona, podendo ocasionar resultado falso-negativo. A administração de todos os diuréticos deve ser interrompida por quatro semanas antes da avaliação. Espironolactona e eplerenona não devem ser utilizadas por seis semanas.

Aldosterona plasmática. A maioria dos autores usa o ponto de corte de aldosterona acima de 15 ng/dL para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário. Se o nível de aldosterona for menor do que esse valor, a triagem é negativa, independentemente da relação aldosterona/

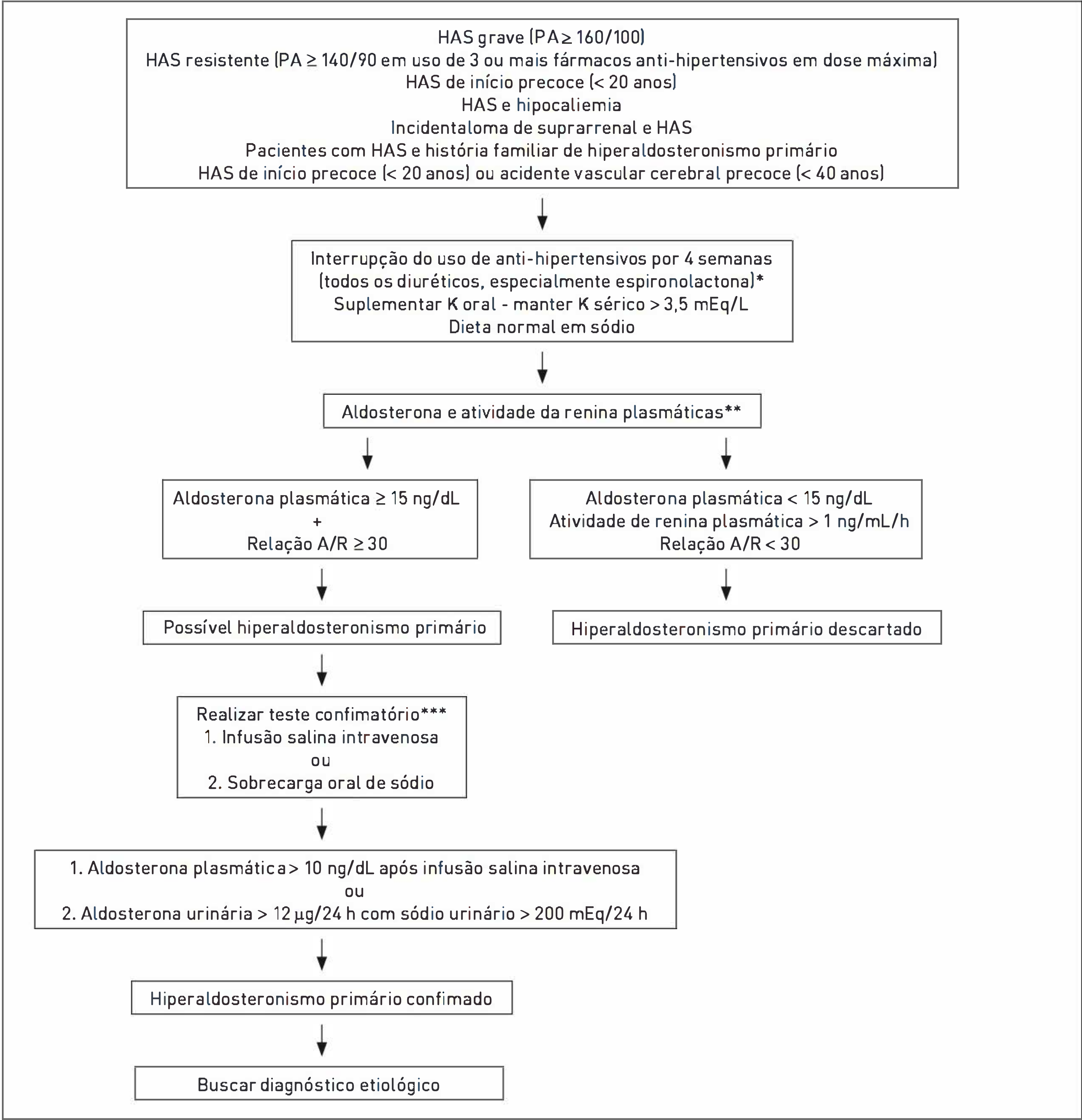


FIGURA 29.1

Fluxograma para investigação de hiperaldosteronismo primário.

HAS, hipertensão arterial sistêmica; AVC, acidente vascular cerebral; K, potássio.

* Amilorida e triantereno apenas se administrados em dose maior do que 5 mg/dia.

** Realizar entre 8 e 10 horas após 2 horas de deambulação; o paciente deve permanecer sentado por 5 a 15 minutos antes da coleta.

*** Os anti-hipertensivos permitidos são verapamil, hidralazina, prazosina, doxazosina, terazosina.

atividade da renina plasmática (A/R). Essa abordagem reduz o número de falso-positivos, pois alguns casos de HAS essencial caracterizam-se por renina baixa e relação A/R alta, mesmo com índice de aldosterona menor do que 15 ng/dL. No entanto, há descrição de até 36% de casos de

hiperaldosteronismo primário com nível de aldosterona menor do que 15 ng/dL.

Atividade da renina plasmática. Espera-se que a atividade da renina plasmática esteja suprimida

(< 1 ng/mL/h) no hiperaldosteronismo primário. Recomenda-se ensaio muito sensível, que possibilite a detecção de níveis de, pelo menos, 0,2 a 0,3 ng/mL/h. A amostra deve ser mantida em temperatura ambiente a fim de evitar a conversão da renina inativa em ativa.

Relação aldosterona plasmática/atividade da renina plasmática. Espera-se que essa relação esteja alta no hiperaldosteronismo primário (aldosterona inapropriadamente alta para um nível baixo de renina). Os pontos de corte mais utilizados para considerar uma triagem positiva são maior do que 30 ou maior do que 20, embora esse último ponto de corte se associe a maior número de falso-positivos. Sempre que o rastreamento for positivo, é necessário teste confirmatório.

■ **Testes confirmatórios**

Pode-se confirmar o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário com qualquer um dos testes descritos a seguir, porém os dois primeiros são preferíveis pelo baixo custo. Antes da realização dos testes, deve-se interromper a administração de inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina, betabloqueadores, agonistas α 2-adrenérgicos centrais (clonidina e metildopa), antagonistas do canal de cálcio di-hidropiridínicos (anlodipino) e anti-inflamatórios não esteroides por duas semanas. Os fármacos listados na Tabela 29.1 podem ser utilizados.

Teste de infusão salina intravenosa. Esse teste baseia-se na ação fisiológica da expansão de volume intravascular de suprimir a aldosterona, o que não ocorre no hiperaldosteronismo primário. O exame é realizado com o paciente em posição supina, após repouso noturno de 8 horas, iniciando entre 8 e 9 horas e 30 minutos, quando é realizada infusão intravenosa de 2 L de soro fisiológico 0,9% por 4 horas (500 mL/h), durante a qual a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitoradas. Aldosterona plasmática, atividade da renina plasmática e K sérico são avaliados antes e após a infusão. Aldosterona plasmática com nível maior do que 10 ng/dL no final da infusão confirma o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, e valores menores do

que 5 ng/dL excluem o diagnóstico (entre 5 e 10 ng/dL: indeterminado). Se o K sérico, ao final da infusão, for de índice menor do que 3,5 mEq/L e a aldosterona estiver baixa, o resultado pode representar falso-negativo, pois nível de potássio baixo determina a diminuição dos níveis de aldosterona. Esse teste é contraindicado em casos de HAS grave não controlada, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e hipocalcemia grave.

Teste de sobrecarga oral de sódio. Esse teste tem como base o mesmo princípio do anterior. O paciente é orientado a ingerir 10 a 12 g de cloreto de sódio/dia/3 dias, realizar coleta de urina de 24 horas a partir da manhã do terceiro dia até a manhã do quarto dia para aldosterona, creatinina e sódio urinários. O índice de aldosterona urinária maior do que 12 μ g/24 h confirma hiperaldosteronismo primário, e menor do que 10 μ g/24 h exclui a doença. O nível de sódio urinário maior do que 200 mEq/24 h confirma a adesão do paciente à sobrecarga de sódio, e creatinina urinária maior do que 15 mg/kg peso ideal (7,5 mg/kg se > 50 anos) para mulheres e maior do que 20 mg/kg peso ideal (10 mg/kg se > 50 anos) para homens confirma coleta da urina de 24 horas adequada. Deve-se monitorar K sérico diariamente, pois a sobrecarga de sódio aumenta a excreção urinária, podendo causar hipocalcemia, o que indica suplementação com K oral. As contraindicações são as mesmas citadas para o teste de infusão salina intravenosa.

Teste de supressão com fludrocortisona. Baseia-se na ação fisiológica do uso de mineralocorticoides orais (fludrocortisona) de suprimir a aldosterona, o que não ocorre no hiperaldosteronismo primário. Deve-se prescrever fludrocortisona, 0,1 mg, 1 cp, VO, de 6/6 h, durante quatro dias, suplementação de K oral, de 6/6 h (manter K > 3,5 mEq/L), e cloreto de sódio oral, 2 g, de 8/8 h, com as refeições, monitorando-se pressão arterial e K sérico diariamente. No quarto dia, coletar amostra de sangue para cortisol às 7 e às 10 horas e para aldosterona plasmática e atividade da renina plasmática na amostra das 10 horas com o paciente sentado. Níveis de aldosterona plasmática maiores do que 6 ng/dL e atividade da renina plasmática menores do que 1 ng/mL/h confirmam hiperaldosteronismo primário. O teste pode causar aumento do intervalo QT cardíaco e piora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Teste de supressão com captopril. Esse teste fundamenta-se na ação farmacológica do captopril de inibir a enzima conversora da angiotensina, resultando em redução da aldosterona, o que não ocorre no hiperaldosteronismo primário. É uma alternativa para o

TABELA 29.1 Fármacos para uso em testes confirmatórios	
Fármaco	Dose usual
Verapamil	80-320 mg, 2-3 vezes ao dia
Hidralazina	25-100 mg, 2 vezes ao dia
Prazosina	1-15 mg, 2-3 vezes ao dia
Doxazosina	1-16 mg, 1 vez ao dia
Terazosina	1-20 mg, 1 vez ao dia

paciente com contraindicação aos testes anteriormente citados (p. ex., pacientes com insuficiência cardíaca). Deve-se administrar captopril, de 25 a 50 mg, via oral, após o paciente ter permanecido 4 horas sentado ou em pé. São coletadas amostras de sangue para aldosterona plasmática e atividade da renina plasmática antes e 1 e 2 horas após o captopril, com o paciente sentado. Níveis de aldosterona plasmática maiores do que 15 ng/dL e relação aldosterona plasmática/atividade da renina plasmática maiores ou iguais a 50 após o uso de captopril confirmam o hiperaldosteronismo primário.

■ Diagnóstico etiológico

Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se diferenciar as formas unilaterais (APA e raro carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona), passíveis de tratamento

cirúrgico, das causas bilaterais (HAI principalmente), de tratamento clínico (Fig. 29.2).

Tomografia computadorizada de alta resolução de suprarrenais. Esse tipo de tomografia é recomendado para o diagnóstico etiológico (resultados e conduta [Figs. 29.2 e 29.3]). Lesões suprarrenais focais, diâmetro menor do que 4 cm, com densidade pré-contraste menor do que 10 HU e *washout* aos 10 minutos da infusão do meio de contraste maior do que 50% são compatíveis com adenomas. Lesões suprarrenais sem plano de clivagem, maiores do que 4 cm, com densidade pré-contraste maior do que 20 HU e *washout* aos 10 minutos da infusão do meio de contraste menor do que 50% geram suspeita de carcinoma. Anormalidade em ambas as suprarrenais sugere hiperplasia. Contudo, as imagens suprarrenais discordam dos resultados do cateterismo de veias suprarrenais em cerca de 40% dos casos.

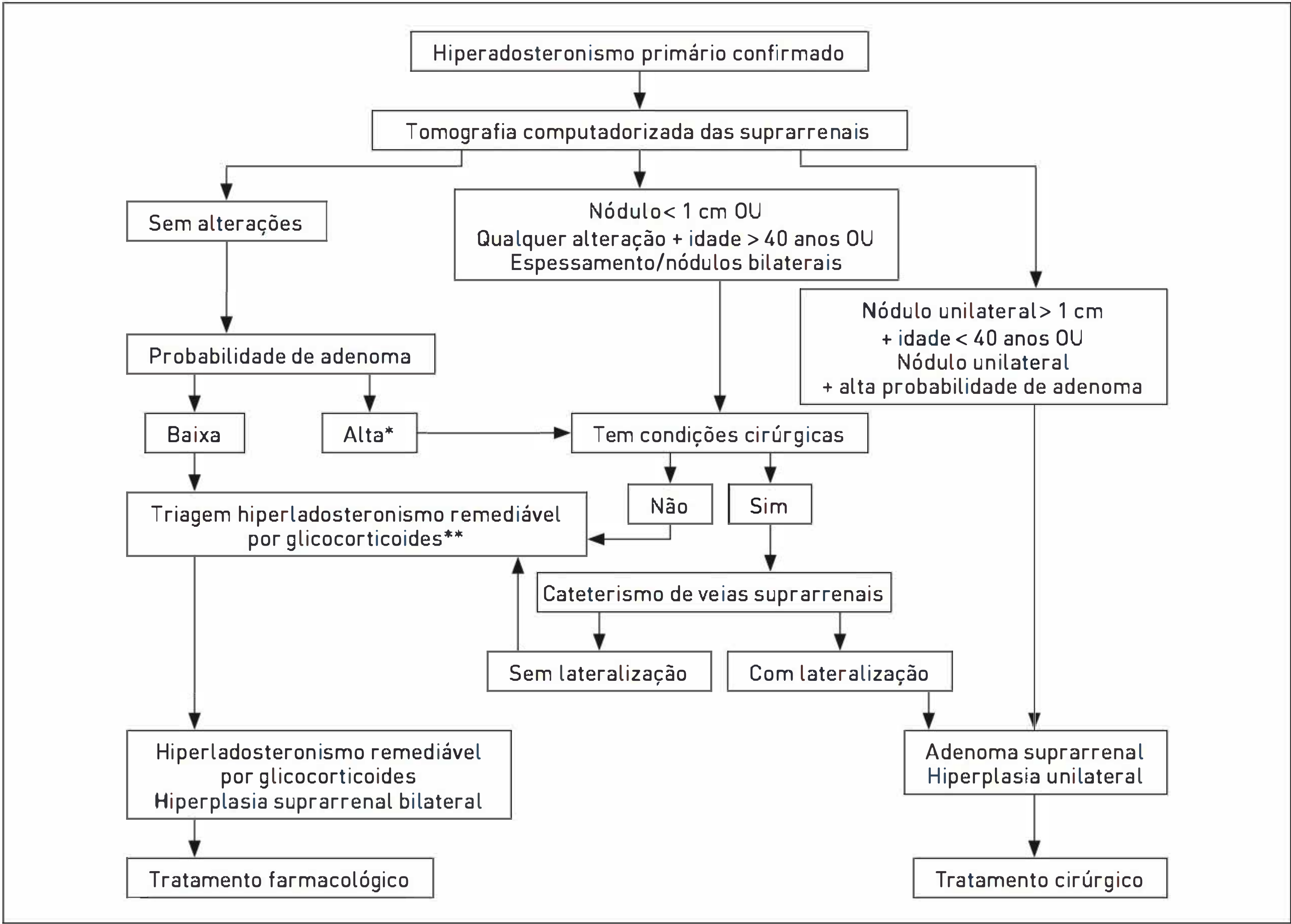


FIGURA 29.2

Fluxograma para o diagnóstico etiológico de hiperaldosteronismo primário.

* Presença de dois critérios clínicos (HAS resistente ou valores pressóricos $\geq 180/110$ mmHg, potássio sérico < 3 mEq/L, aldosterona plasmática > 25 ng/dL, aldosterona urinária > 30 μ g/24 h, idade do paciente inferior a 50 anos).

** Pacientes com menos de 20 anos ou com história familiar positivo para hiperaldosteronismo primário de HAS de início com menos de 20 anos ou de acidente vascular cerebral com menos de 40 anos.

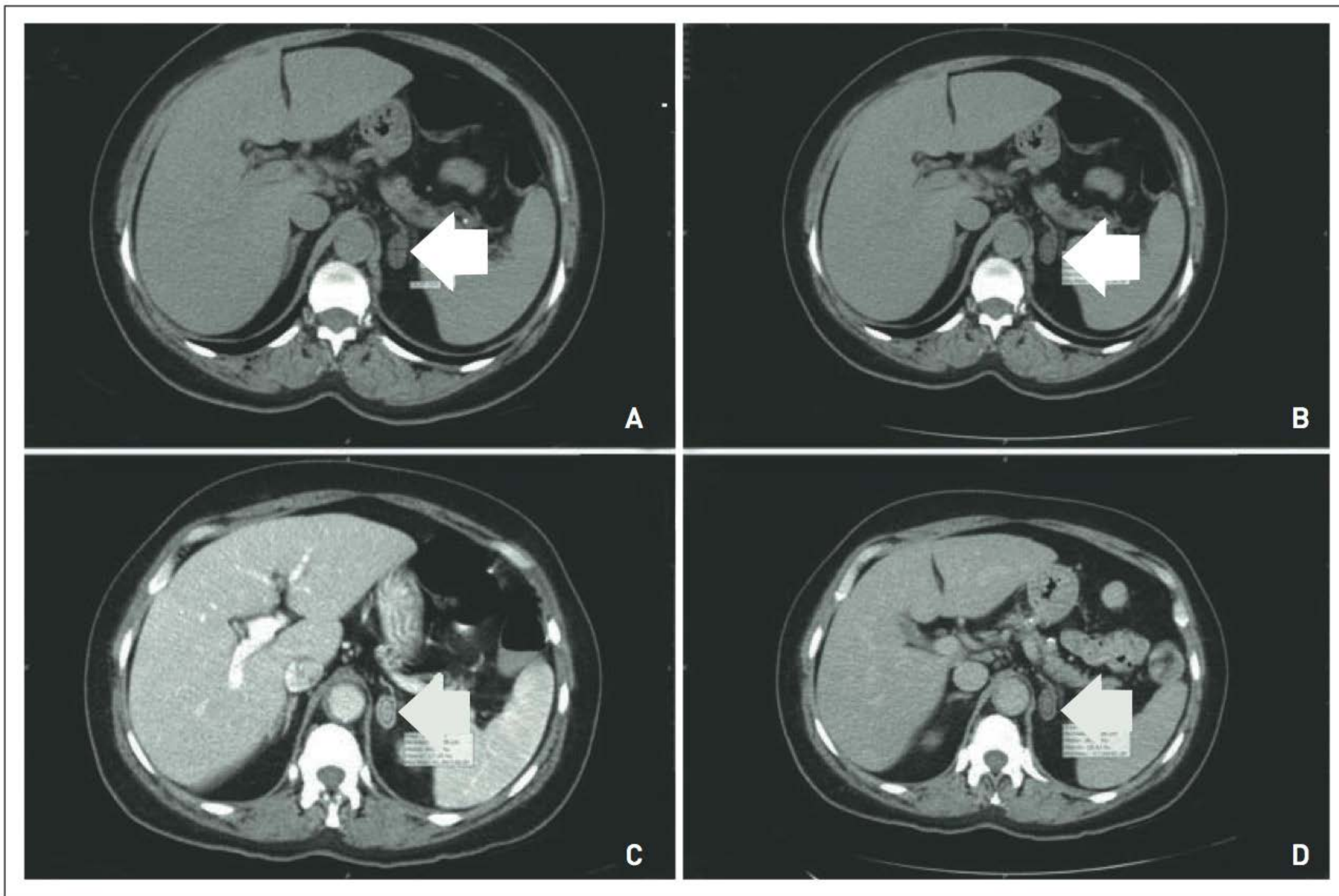


FIGURA 29.3

Tomografia computadorizada focada das suprarrenais evidenciando lesão de 2 cm no maior diâmetro na suprarrenal esquerda (setas) (A), com densidade pré-contraste menor do que 10 HU (B). Em 10 minutos da infusão do meio de contraste, o *washout* foi de mais de 50% (C e D). Diagnóstico: adenoma suprarrenal produtor de aldosterona.

Cateterismo de veias suprarrenais. É o exame padrão de referência no diagnóstico etiológico do hiperaldosteronismo primário (sensibilidade de 95% e especificidade de 100%). Trata-se de um exame invasivo, caro e de difícil realização, o que demanda radiologista intervencionista experiente, ou seja, é realizado apenas em centros de referência.

Protocolo: 1. Deve-se iniciar infusão de ACTH, 50 µg/h (1 ampola de ACTH, 250 µg diluída em 250 mL de soro fisiológico 0,9%, IV, 50 mL/h), 30 minutos antes do exame, o que é mantido durante todo o procedimento, objetivando melhor acurácia do exame, pois minimiza a flutuação da aldosterona induzida pelo estresse, maximiza a razão do cortisol das veias suprarrenais/cortisol da veia cava inferior (confirma sucesso da canulação) e maximiza a secreção de aldosterona de um adenoma (diminui o risco de o exame ser feito durante fase quiescente de secreção de aldosterona). 2. Realização de cateterismo de veias suprarrenais sequencial, seguido de coleta de sangue periférico, dosando aldosterona e cortisol em cada uma das três amostras.

Interpretação (Fig. 29.2): A relação do cortisol das veias suprarrenais/cortisol periférico deve ser maior do que 10:1 para as amostras obtidas de ambas as veias suprarrenais para considerar o exame adequado. Deve-se avaliar a relação aldosterona corrigida pelo cortisol (A/C), do lado de maior valor, dividida pela relação A/C do lado de menor valor (A/C do lado de maior valor)/(A/C do lado de menor valor). Possíveis resultados e interpretações: 1. A razão é maior do que 4:1, há lateralização para o lado de maior valor, indicando doença unilateral (APA ou hiperplasia suprarrenal unilateral); 2. a razão é menor do que 3:1, não há lateralização, indicando doença bilateral (hiperplasia suprarrenal bilateral ou hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoides); 3. a razão é intermediária (3:1 a 4:1), e o resultado é indeterminado.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é prevenir a morbidade e a mortalidade associadas a HAS, hipocaliemia e dano cardiovascular.

■ **Hiperplasia suprarrenal unilateral e APA**

Suprarrenalectomia videolaparoscópica é o procedimento de escolha devido ao baixo tempo de permanência hospitalar e ao baixo índice de complicações. Espera-se redução de níveis pressóricos em todos os pacientes e cura da HAS em 35 a 60% dos pacientes, o que se relaciona com variáveis clínicas pré-operatórias (Tab. 29.2).

No pré-operatório, o paciente deve ter a HAS e a hipocaliemia controladas com a administração de antagonistas da aldosterona (espironolactona ou eplerenona) e suplementação de potássio, se necessário.

No pós-operatório, é necessário suspender o uso de antagonistas da aldosterona e suplementação de potássio e ajustar a dose dos outros anti-hipertensivos conforme necessidade.

A dosagem de aldosterona plasmática 24 horas após o procedimento pode auxiliar na avaliação de cura. É importante avaliar de forma periódica o potássio sérico (semanalmente, por quatro semanas), pois pode ser necessária suplementação de potássio ou, até mesmo, de fludrocortisona.

Também se deve monitorar a função renal, uma vez que o hiperaldosteronismo está associado à hiperfiltração renal, podendo mascarar uma possível insuficiência renal prévia. Dieta generosa em sal deve ser estimulada a fim de evitar a hipercaliemia que pode surgir devido ao hipoaldosteronismo secundário à supressão crônica da glândula suprarrenal contralateral.

Nos pacientes que recusam ou não são candidatos à cirurgia, os antagonistas da aldosterona são alternativa efetiva, juntamente com restrição de sódio na dieta (< 100 mEq/dia), manutenção do peso ideal, impedimento do consumo de álcool e realização de exercício físico regularmente.

A espironolactona é um antagonista mineralocorticoide com efeitos progestagênico e antiandrogênico, que pode ser utilizado nas doses de 25 a 200 mg, 1 a 2 vezes

ao dia. Doses mais elevadas não são recomendadas pela alta incidência de efeitos adversos. Devido aos efeitos progestagênico e antiandrogênico, a espironolactona está associada de maneira dose-dependente à dor mamária e à irregularidade menstrual em mulheres e diminuição da libido, disfunção erétil e ginecomastia em homens.

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar anticoncepção segura devido a potenciais efeitos teratogênicos (feminilização de fetos masculinos em estudos com animais). Deve-se monitorar a função renal e o potássio nas primeiras semanas após o início do uso 1,3,4.

A eplerenona é um antagonista mineralocorticoide altamente específico. Quando comparada à espironolactona, tem afinidade de apenas 0,1% aos receptores androgênicos e 1% aos receptores progestagênicos, conferindo uma melhor tolerabilidade (menos efeitos adversos hormonais). A eplerenona pode ser administrada na dose de 25 a 100 mg, duas vezes ao dia.

■ **Hiperplasia suprarrenal idiopática**

A hiperplasia deve ser tratada clinicamente com espironolactona ou eplerenona conforme descrito anteriormente.

■ **Hiperaldosteronismo remediável com glicocorticoide (hiperaldosteronismo familiar tipo 1)**

Nos casos suspeitos (Fig. 29.2), antes de começar o tratamento, recomenda-se teste genético específico. Após confirmado o diagnóstico, o tratamento deve ser realizado com doses fisiológicas de glicocorticoides (prednisona, prednisolona ou dexametasona).

CASO CLÍNICO COMENTADO

Solicitaram-se os exames de rastreamento para o paciente com suspeita clínica de hiperaldosteronismo primário. A aldosterona era de 19 ng/dL, a atividade da renina plasmática de 0,2 ng/mL/h, relação A/R de 95, indicando rastreamento positivo para hiperaldosteronismo primário.

Para confirmação do diagnóstico, foi realizado teste de infusão salina intravenosa, em que a aldosterona plasmática pós-infusão foi de 16 mg/dL, confirmando o resultado.

Para o diagnóstico etiológico, realizou-se a tomografia computadorizada das suprarrenais, que evidenciou lesão de 2 cm na suprarrenal esquerda, com densidade pré-contraste menor do que 10 HU e *washout* pós-contraste maior do que 50%, compatível com adenoma (Fig. 29.3).

TABELA 29.2 Escore clínico para avaliação de resolução completa de HAS após suprarrenalectomia (*aldosteronoma resolution score*)

Variáveis	Pontos
Dois ou menos medicamentos anti-hipertensivos	2 pontos
Índice de massa corporal de 25 kg/m ²	1 ponto
Hipertensão com menos de 6 anos de duração	1 ponto
Sexo feminino	1 ponto

* Somados os pontos, a resolução da hipertensão após suprarrenalectomia ocorre em 27% (0 a 1 ponto), 46% (2 a 3 pontos) e 75% (4 a 5 pontos) dos pacientes.

Como o paciente tinha menos de 40 anos e apresentava quadro clínico sugestivo de APA e lesão maior do que 1 cm identificada em exame de imagem, diagnosticou-se hiperaldosteronismo primário por APA e indicou-se suprarrenalectomia direita por videolaparoscopia após manejo apropriado da hipocaliemia e da HAS com espironolactona.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editores. Endocrinologia e diabetes. 2. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients

with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008.

Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1366-71.

Rossi GP. Prevalence and diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(5):342-8.

Xavier RM, Dora JM, Souza CFM, Barros E, organizadores. Laboratório na prática clínica: consulta rápida. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

Síndrome de Cushing

*Amanda Veiga Cheuiche
Eduardo Guimarães Camargo
Maria Júlia Rostirolla*

*Ariana Aguiar Soares
Sandra Pinho Silveiro*

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 53 anos, branca, apresentou aumento de peso e surgimento de pelos faciais há três meses. Ao realizar exame físico, constatou-se fácies de lua cheia, alopecia de padrão androgênico, pletora facial, hirsutismo, giba, obesidade centrípeta e hipertensão arterial sistêmica (Fig. 30.1). Com a suspeita de síndrome de Cushing, foram realizados exames e obtidos os seguintes resultados: cortisolúria de 191,73 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (valor de referência [VR]: 36 a 137), cortisol pós-supressão com dexametasona 1 mg de 23,2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (VR < 1,8), testosterona de 4,4 ng/mL (VR: 0,08 a 0,35); androstenediona de 20 ng/mL (VR: 0,5 a 3,7); sulfato de desidroepiandrosterona (SHDEA) de 791,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (VR: 35,4 a 256) e adrenocorticotrópico (ACTH) menor do que 10 pg/mL (VR: 10 a 52). A tomografia computadorizada de abdome evidenciou uma lesão expansiva na glândula suprarrenal direita de 6,0 cm por 6,4 cm, sem calcificações (Fig. 30.2).



FIGURA 30.1

Paciente com quadro clínico suspeito de síndrome de Cushing.

DEFINIÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é uma doença decorrente da exposição prolongada a concentrações excessivas de glicocorticoides (GC) endógenos ou exógenos. O cortisol é um hormônio GC liberado pelo córtex da glândula su-

prarrenal, que tem importante papel sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos. Além de modular o equilíbrio hidreletrolítico e as respostas inflamatória e imunológica, os GCs também regulam as funções cardiovascular, hematopoética e osteomuscular e estão envolvidos na resposta do organismo ao estresse. Devido às caracte-

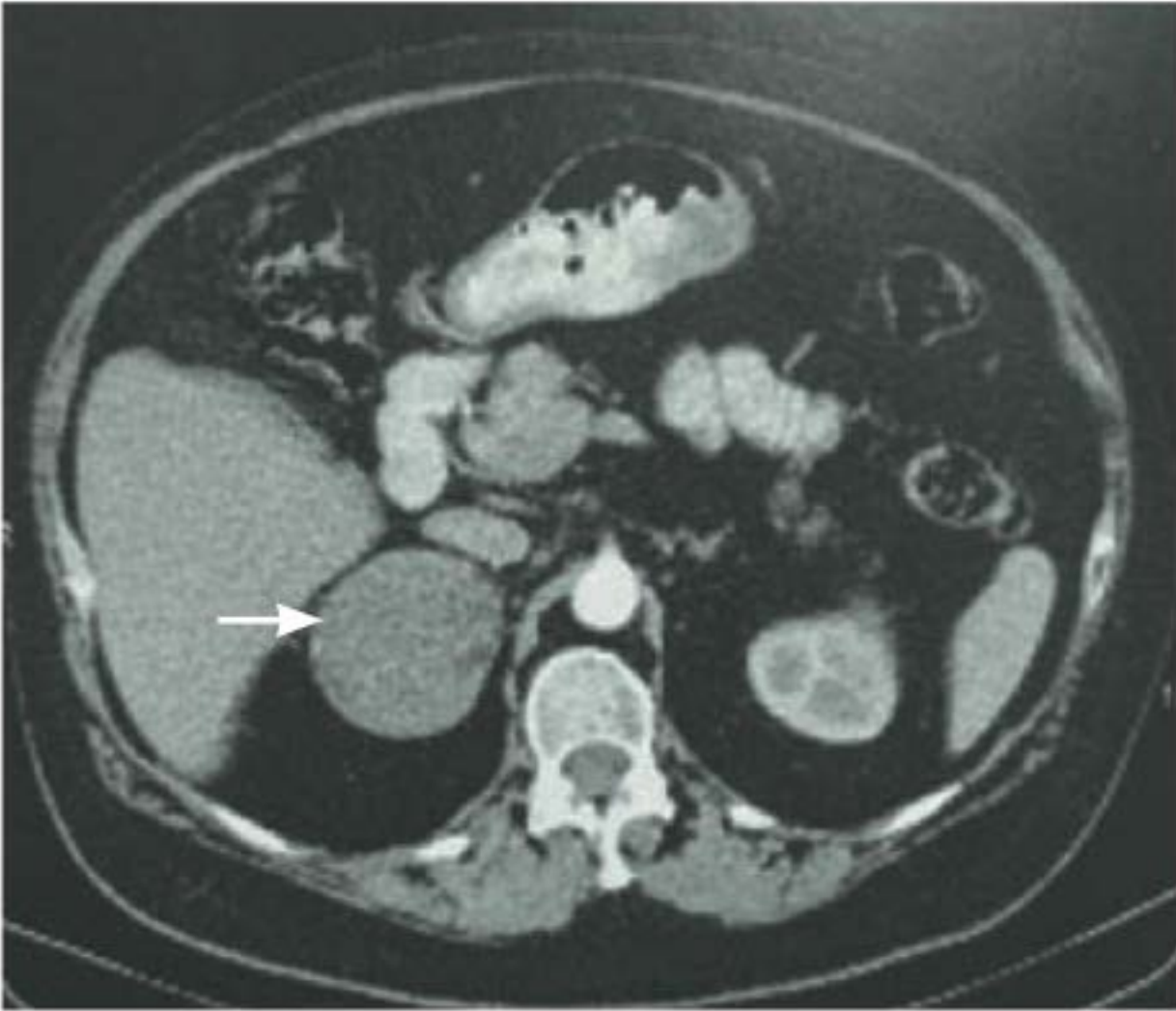


FIGURA 30.2

Tomografia computadorizada de abdome: lesão expansiva de 6,0 por 6,4 cm na glândula suprarrenal direita (seta).

rísticas anti-inflamatória e imunossupressora, os GCs são medicamentos comumente empregados na prática clínica.

PATOGÊNESE

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é o principal estimulador da produção de cortisol (Fig. 30.3). A liberação do ACTH pela hipófise anterior é controlada principalmente pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido pelo hipotálamo. Em condições normais, o hipotálamo produz CRH, estimulando a

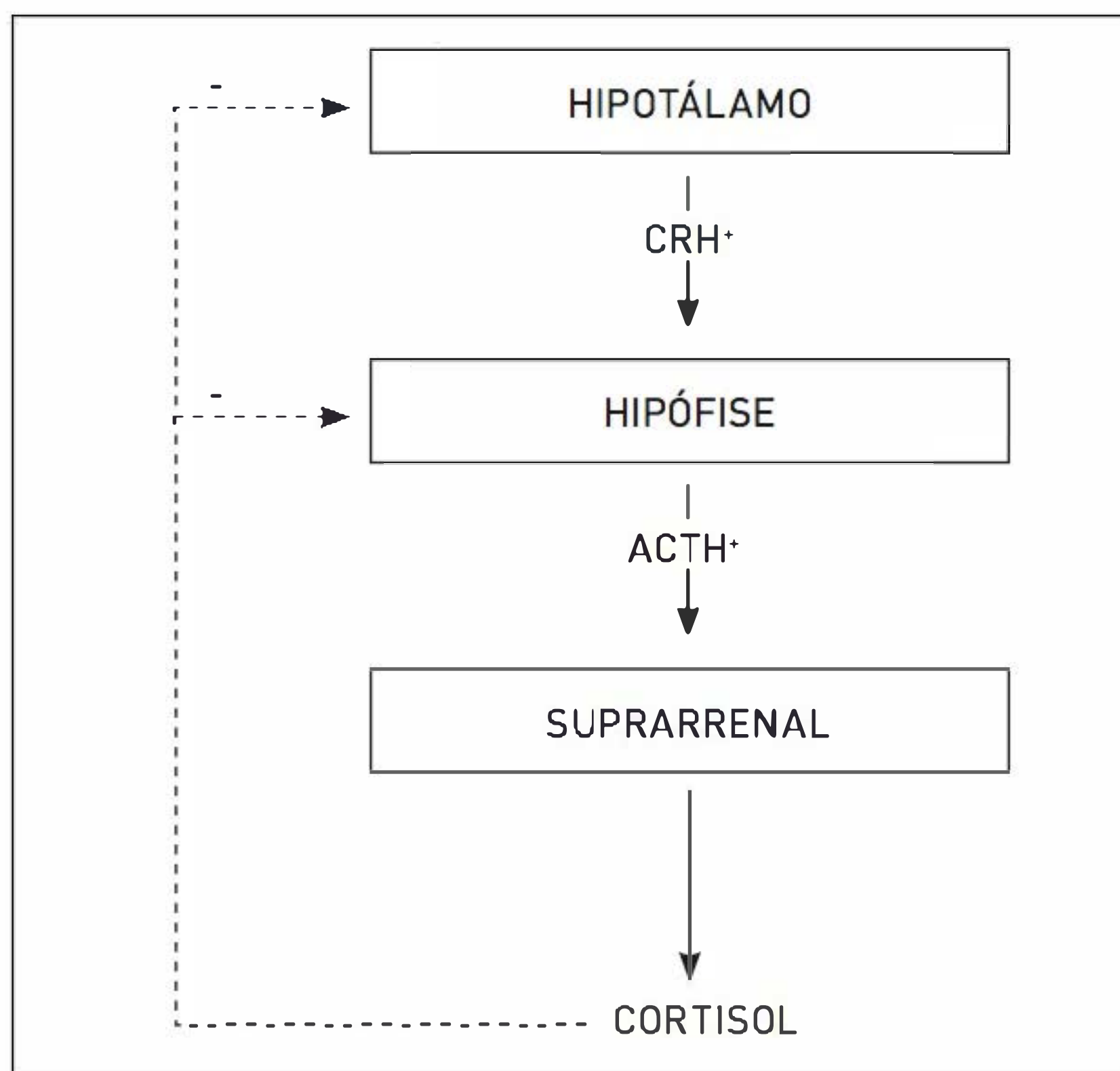


FIGURA 30.3

Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. (Sinal negativo (-), INIBIÇÃO; sinal positivo (+), ESTIMULAÇÃO).

liberação de ACTH pela hipófise. Esse hormônio, por sua vez, age na zona fasciculada do córtex suprarrenal, induzindo a secreção do cortisol. A secreção do cortisol e do ACTH apresentam um ritmo circadiano, sendo mais elevada pela manhã (entre 5 e 9 horas) e mais baixa a partir do final da tarde (entre 18 e 24 horas). Doenças que atingem o hipotálamo, a hipófise ou as suprarrenais e ocasionam aumento persistente de CRH, ACTH ou cortisol resultam em SC. De forma similar, a produção ectópica de ACTH ou de CRH causa hipercortisolismo, bem como a administração prolongada e excessiva de GCs exógenos. A SC cíclica consiste em um padrão de hipercortisolismo em que a produção de cortisol flutua ritmicamente.

ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A causa mais comum de SC é o uso prolongado de doses excessivas de GC. As diferentes doenças que causam a SC podem ser classificadas em ACTH-dependentes e ACTH-independentes (Tab. 30.1).

ACTH-dependente

- Doença de Cushing (DC): hipersecreção de ACTH pela hipófise decorrente da presença de um adenoma, em geral microadenoma (< 1 cm). Essa doença é a causa mais frequente de SC não iatrogênica, correspondendo a 60 a 80% dos casos. A incidência da DC é de 5 a 25/1.000.000 por ano. As mulheres apresentam uma tendência três a oito vezes maior de desenvolver DC em comparação aos homens. A DC afeta indivíduos geralmente entre 25 e 45 anos.
- Secreção ectópica de ACTH por tumores não pituitários: corresponde a 10 a 15% dos casos. Aproxima-

TABELA 30.1 Classificação da síndrome de Cushing conforme a etiologia

Exógena (iatrogênica)

Endógena	ACTH-independente 15-20%	<ul style="list-style-type: none"> Tumores suprarrenais Adenomas Carcinomas Hiperplasias Macronodular Micronodular
	ACTH-dependente 80-85%	<ul style="list-style-type: none"> Doença de Cushing Secreção ectópica de ACTH Secreção ectópica de CRH

damente 1% dos pacientes com câncer de pequenas células do pulmão apresentam síndrome de secreção ectópica de ACTH, sendo essa neoplasia a causa de metade de todos os casos da síndrome ectópica. Outras causas são tumores carcinoides do pulmão, timo e pâncreas.

■ ACTH-independente

- Adenomas e carcinomas adrenocorticais: causam 18 a 20% de todos os casos de SC. A incidência de carcinoma suprarrenal é desconhecida, mas é estimada em 0,2 a 2/1.000.000 por ano. Em mulheres, há cerca de quatro vezes mais chance de manifestação da síndrome associada a tumor suprarrenal quando comparadas aos homens. Ao contrário dos adultos, em crianças, o carcinoma suprarrenal corresponde a 50% dos casos de SC da infância, e o adenoma, a um sexto. Tanto as neoplasias benignas quanto as malignas apresentam um pequeno pico de ocorrência aos 10 anos e picos mais significativos aos 40 anos, para o carcinoma, e aos 50 anos, para o adenoma.

- Hiperplasia suprarrenal micronodular bilateral: corresponde a menos de 1% dos casos.
- Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral: corresponde a menos de 1% dos casos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação mais comum é a obesidade centrípeta progressiva, envolvendo face, pescoço, tronco e abdome e geralmente poupando as extremidades. Pode haver as denominadas face em lua cheia e giba de búfalo (Fig. 30.4). A ocorrência de disfunção gonadal é frequente, causando irregularidade menstrual em mulheres e perda de libido em homens. Anormalidades psiquiátricas afetam metade dos pacientes com SC. Os sintomas mais comuns são labilidade emocional, depressão, irritabilidade, ansiedade, ataques de pânico e paranoia leve. A insônia é um sintoma precoce.

A osteoporose manifesta-se frequentemente em pacientes com SC, podendo ocorrer fratura de costelas e ossos longos, bem como fratura por compressão vertebral. O hipercortisolismo resulta em atrofia cutânea

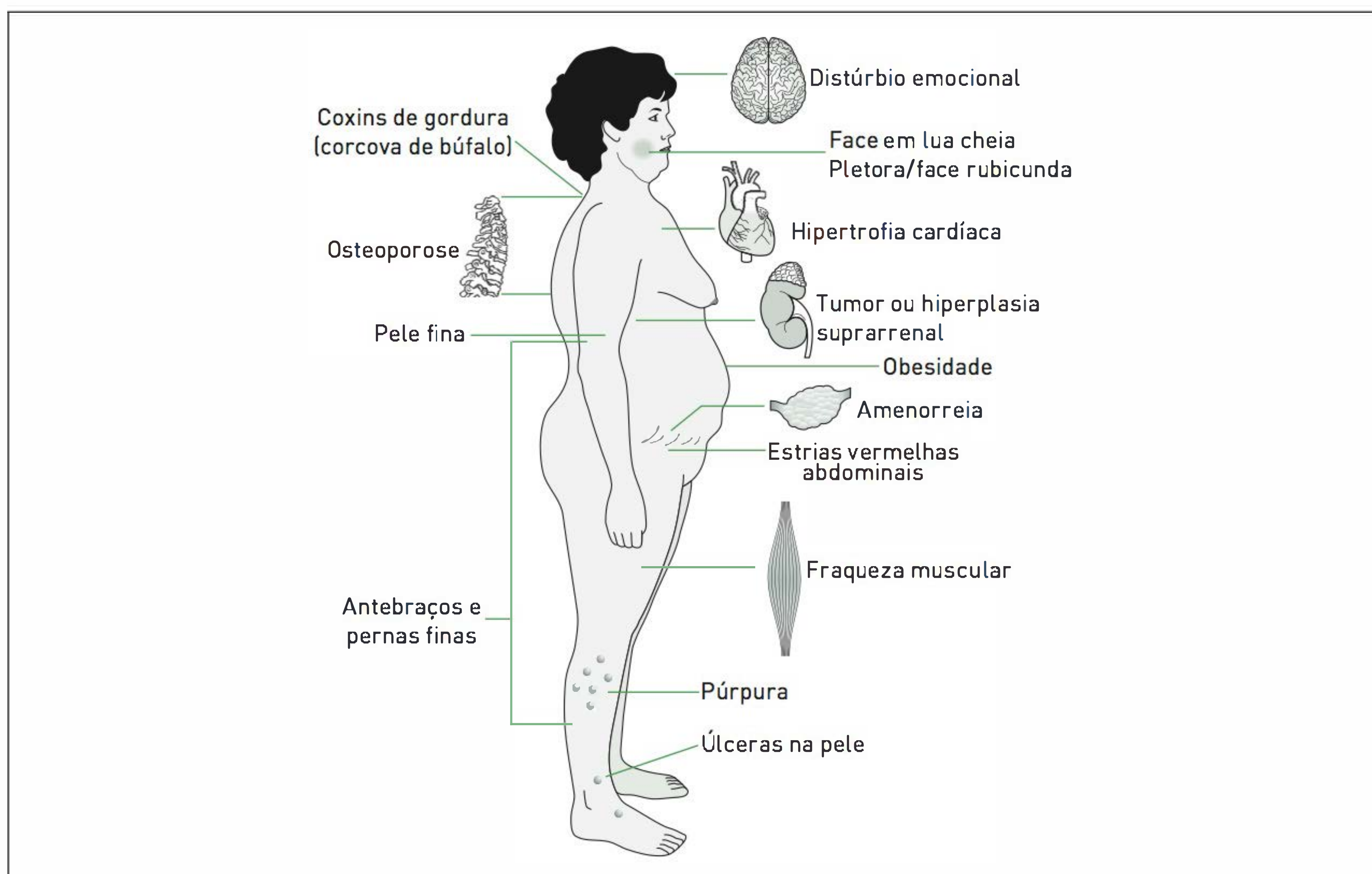


FIGURA 30.4

Quadro clínico da síndrome de Cushing.

e perda da gordura subcutânea, manifestada por afinamento da pele, a qual se torna mais frágil. As estrias típicas de um paciente com SC são violáceas e com diâmetro maior do que 1 cm, frequentemente encontradas no abdome. Sintomas como fraqueza e perda de massa muscular proximal são comuns. O excesso de cortisol predispõe à hipertensão e à tolerância diminuída à glicose. Em casos de adenoma hipofisário produtor de ACTH, as mulheres podem apresentar sinais de excesso de androgênio devido ao estímulo da produção suprarrenal de androgênio pelo ACTH elevado. Os principais sintomas são hirsutismo leve, alopecia, pele oleosa e acne. Em casos de câncer de suprarrenal, pode haver envolvimento direto da camada produtora de andrógênio, com quadro de virilismo na mulher, ocasionando hirsutismo grave e clitoromegalia.

DIAGNÓSTICO

A suspeita de SC ocorre quando há sinais e sintomas sugestivos de hipercortisolismo. Nenhuma das manifestações clínicas, no entanto, é fator patognomônico, e muitas são inespecíficas. Devem-se investigar os seguintes casos:

- Pacientes com osteoporose e hipertensão de ocorrência precoce.
- Pacientes com manifestações múltiplas e progressivas sugestivas.
- Crianças que apresentam percentil de altura decrescente e que estão ganhando peso.
- Pacientes com incidentaloma suprarrenal.

Não se deve esquecer de questionar o paciente a respeito de medicamentos utilizados no passado e no presente (incluindo cremes tópicos e medicamentos inalatórios para asma ou rinite), a fim de excluir causa iatrogênica por administração exógena de GC.

■ Avaliação laboratorial

Tem-se o algoritmo diagnóstico para a SC na Figura 30.5.

Na avaliação laboratorial, devem-se constatar os seguintes resultados dos exames:

- Cortisolúria de 24 horas basal elevada (coletar pelo menos duas amostras, com creatinina urinária para checar adequação da coleta).
- Não supressão do cortisol sérico após 1 mg de dexametasona ingerido às 23 horas (*overnight*).
- Elevação do cortisol sérico medido à meia-noite.

A dosagem do ACTH separa as causas dependentes do ACTH (nível elevado ou normal-alto) das não dependentes

(ACTH baixo ou indetectável). Os testes com altas doses de dexametasona e do DDAVP são utilizados para diferenciar doença de Cushing da síndrome do ACTH ectópico.

A SC iatrogênica é indistinguível clinicamente da hiperfunção adrenocortical endógena. A distinção pode ser feita por meio da medida de cortisol sérico ou urinário, em que, no caso da síndrome iatrogênica, os níveis são baixos (secundário à supressão do eixo hipófise-suprarrenal).

Teste com 1 mg de dexametasona *overnight*.

Administra-se 1 mg, via oral, de dexametasona (crianças: 0,015 mg/kg), às 23 horas, e dosa-se o cortisol sérico às 8 horas da manhã seguinte. A supressão dos níveis de cortisol para valores inferiores a 1,8 µg/dL geralmente exclui síndrome de Cushing, e a não supressão é um indicativo desta, que deve ser confirmada com outros exames.

Dosagem de cortisol à meia-noite. Um cateter é colocado em uma veia periférica pelo menos duas horas antes da coleta. O paciente deve ficar em jejum e em repouso no leito a partir das 22 horas. Uma taxa de cortisol sérico superior a 7,5 µg/dL apresenta alta especificidade para SC.

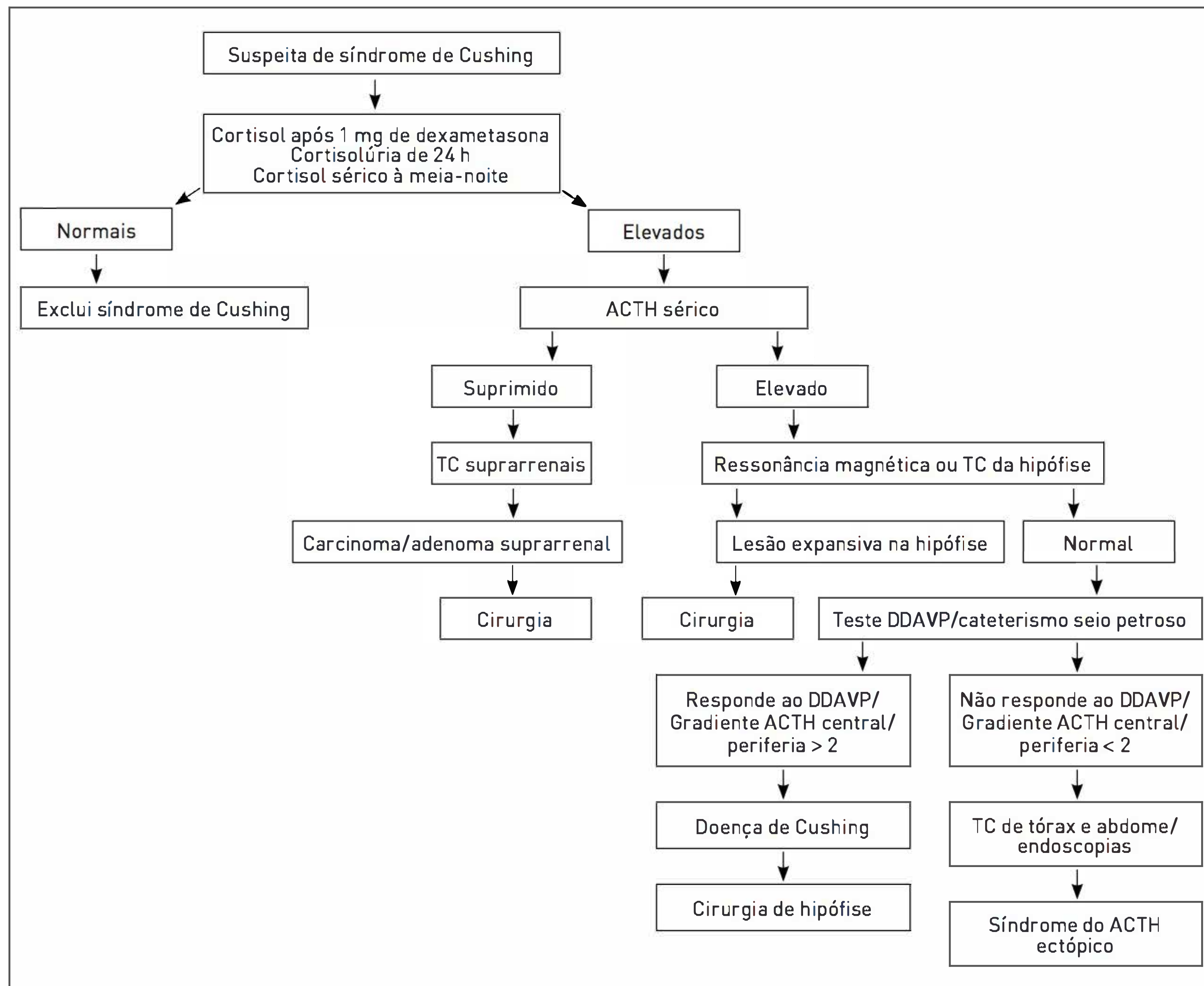
Teste com baixas doses de dexametasona.

Administra-se 0,5 mg, via oral, de dexametasona, a cada 6 horas, por 48 horas. Coleta-se cortisolúria nas últimas 24 horas, e, seis horas após a última dose de dexametasona, dosa-se o cortisol sérico. O teste é considerado normal quando a cortisolúria for inferior a 10 µg em 24 horas e o cortisol sérico, inferior a 1,8 µg/dL. Na síndrome de Cushing, não ocorre supressão do cortisol sérico e/ou urinário. Esse teste, portanto, é utilizado para confirmar hipercortisolismo, mas em geral não é necessário. Porém, pacientes com doença de Cushing podem apresentar supressão do cortisol urinário com baixas doses de dexametasona. Além disso, 15 a 25% dos pacientes com pseudocushing (depressão, alcoolismo, obesidade) podem não apresentar supressão.

Teste com altas doses de dexametasona.

Administram-se 2 mg, via oral, de dexametasona, a cada 6 horas, por 48 horas. Coleta-se cortisolúria nas últimas 24 horas, e, seis horas após a última dose de dexametasona, dosa-se o cortisol sérico. Redução de 90% da cortisolúria de 24 horas comparada à basal sugere a presença de doença de Cushing, em contraste com a não supressão nos casos de síndrome do ACTH ectópico. Esse teste em geral não é necessário e pode agravar o quadro de hipercortisolismo do paciente.

Teste do DDAVP. Coleta-se ACTH e cortisol nos tempos -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a administração intravenosa de 10 µg de DDAVP (va-

**FIGURA 30.5****Algoritmo diagnóstico para síndrome de Cushing.**Fonte: Adaptada de Rollin e colaboradores.¹

sopressina). O aumento do cortisol em 20 a 40% e do ACTH em 35 a 50% é compatível com doença de Cushing (adenoma de hipófise). Nos pacientes com síndrome de Cushing independente do ACTH, e na maioria dos com síndrome do ACTH ectópico, essa resposta não ocorre. No entanto, uma proporção expressiva de casos de ACTH ectópico pode mimetizar a resposta do adenoma de hipófise, confundindo o diagnóstico. Esse teste deve ser realizado antes daqueles de supressão com dexametasona.

Cateterismo de seio petroso. É indicado em pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH sem imagem diagnóstica na hipófise, para diagnóstico diferencial com a síndrome do ACTH ectópico. O procedimento deve ser realizado em centro especializado. Uma

razão da medida de ACTH central-periférica maior do que 2 em condições basais e maior do que 3 pós-CRH (ou DDAVP) diagnostica um adenoma hipofisário secretor de ACTH. Razões inferiores a esses valores indicam produção ectópica de ACTH.

■ Avaliação de imagem

Conforme a sugestão de SC dependente ou independente de ACTH, deve-se realizar exame de imagem correspondente, respectivamente ressonância magnética de hipófise ou tomografia computadorizada (TC) de abdome superior com ênfase em suprarrenal. Caso haja suspeita de síndrome de produção ectópica de ACTH, deve-se realizar TC de tórax e abdome e/ou fibrobroncoscopia e/ou esofagogastroduodenoscopia.

TABELA 30.2 Medicamentos utilizados para tratamento adjuvante da síndrome de Cushing

Medicamento	Mecanismo de ação	Efeitos adversos	Indicações
Cetoconazol	Inibe várias enzimas P450, incluindo a primeira etapa da síntese de cortisol, clivagem da cadeia lateral do colesterol e conversão de 11-desoxicortisol em cortisol.	Elevação de transaminases hepáticas, impotência, distúrbios gastrintestinais, ginecomastia, cefaleia, edema.	Principalmente na preparação para cirurgia ou como tratamento adjuvante após cirurgia ou irradiação hipofisária.
Mitotano	Inibe as enzimas que clivam as cadeias laterais do colesterol e a 11β-hidroxilase e destrói células adrenocorticais. Causa atrofia e necrose suprarrenal. Necessidade de reposição de GC e mineralocorticoide.	Náusea, diarreia, vômito, anorexia, vertigem, sonolência, ataxia, <i>rash</i> cutâneo, hipercolesterolemia.	Carcinomas suprarrenais inoperáveis, residuais ou recorrentes.

TRATAMENTO

O tratamento de escolha para a doença de Cushing é a ressecção transesfenoidal seletiva. A taxa de remissão é de cerca de 80% para microadenomas e inferior a 50% para macroadenomas.

A maioria dos pacientes apresenta um período de deficiência sintomática de ACTH por até 12 meses após a cirurgia, necessitando de reposição com pequenas doses de GC. Em casos de síndromes de ACTH ectópico, a excisão cirúrgica do tumor causador, quando possível, pode promover a cura.

A irradiação hipofisária é geralmente um tratamento de segunda linha para a doença de Cushing, sendo mais eficaz em crianças e adultos jovens. Ele pode ser realizado também quando não há cura cirúrgica.

Inibidores esteroideogênicos (Tab. 30.2) podem ser utilizados em combinação com a irradiação para bloquear os efeitos suprarrenais de níveis persistentemente altos de ACTH.

Os adenomas suprarrenais devem ser tratados com adrenalectomia unilateral, com 100% de cura. Os carcinomas de suprarrenal são tumores agressivos, cujo prognóstico depende do grau de invasão local e da presença de metástases (ósseas, pulmonares e hepáticas).

O mitotano, medicamento adrenolítico, pode ser administrado como terapia adjuvante em pacientes com carcinoma de suprarrenal (Tab. 30.2).

A realização de suprarrenalectomia bilateral oferece uma cura definitiva para a síndrome de Cushing decorrente de hiperplasia.

Independentemente da causa da SC, deve-se fazer tratamento com tiabendazol (25 mg/kg/dia, por três dias consecutivos), oferecendo cobertura para a estrongiloidíase decorrente do estado de imunossupressão do paciente.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro laboratorial confirmando a presença de síndrome de Cushing e a ocorrência de produção excessiva de mais de um hormônio suprarrenal (cortisol e SHDEA) associados à lesão suprarrenal com mais de 4 cm levantaram a hipótese de carcinoma suprarrenal.

Foi realizada suprarrenalectomia direita, e o exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma adrenocortical com invasão vascular. Esse tumor causa cerca de 5% dos casos de síndrome de Cushing e tem como característica o rápido aparecimento das manifestações clínicas de hipercortisolismo. As lesões são em geral grandes, maiores do que 5 cm, podendo secretar também andrôgenio e mineralocorticoide.

Em mulheres, ele manifesta-se ocasionando virilização, com hirsutismo, clitoromegalia e acne grave. O prognóstico é reservado.

REFERÊNCIA

1. Rollin GA, Copstein E, Czepielewski MA. Síndrome de Cushing. In: Gross JL, Silveiro SP, editores. Rotinas diagnósticas em endocrinologia. Porto Alegre: Artmed; 2004.

LEITURAS RECOMENDADAS

Billir BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of ACTH-dependent Cushing’s syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2454-62.

Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing’s syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3121-31.

Carroll TB, Findling JW. The diagnosis of Cushing’s syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(2):147-53.

Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1553-62.

Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):9-13.

Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:505-16.

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40.

Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):135-49.

Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, et al. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta*. 2008;388(1-2):5-14.

Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1131-9.

Sakihara S, Kageyama K, Oki Y, Doi M, Iwasaki Y, Takayasu S, et al. Evaluation of plasma, salivary, and urinary cortisol levels for diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2010;57(4):331-7.

Sonino N, Boscaro M, Fallo F. Pharmacological management of Cushing syndrome. *Treat Endocrinol*. 2005;4(2):87-94.

Tristos NA, Biller BMK, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):279-89.

Insuficiência suprarrenal

Juliana Keller Brenner
Alexandre Sauer da Silva

Artur Boschi
Sandra Pinho Silveiro

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 50 anos, branca, procura o serviço de emergência devido a emagrecimento de 10 kg em um ano, cansaço, fraqueza muscular proximal e desânimo há dois anos, com piora progressiva. Ela relatou escurecimento difuso da pele e episódios de diarreia há três dias, associado a dor abdominal. A paciente também apresenta hipotireoidismo primário em tratamento com levotiroxina.

Ao realizar exame físico, constata-se hipotensão postural, mucosas desidratadas e escurecimento de pele em áreas fotoexpostas (Fig. 31.1).

Os exames laboratoriais evidenciam leucograma com 9.170 leucócitos (4.440 neutrófilos/420 eosinófilos/3.480 linfócitos), sódio de 130 mEq/L (135-150), potássio de 8,2 mEq/L (3,5-5,0), creatinina de 1,71 mg/dL (até 1,2), hormônio estimulador da tireoide (TSH) de 8,9 μ UI/mL (0,4-4,5), anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) de 319 UI/L (até 35), cortisol de 2,9 μ g/dL (4,3-22), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) de 2.166 pg/mL (10-52), renina maior do que 50 ng/mL/h (0,51-2,64), aldosterona menor do que 2,2 ng/dL (4-31), sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA) de 26,2 μ g/dL (18,9-205) e, na gasometria, consta acidose metabólica leve em compensação. O nível de anticorpo anti21 hidroxilase é de 121 (< 1,0).

Pesquisa sérica de paracoccidioidomicose e histoplasmose forneceram resultados negativos, e verifica-se Mantoux não reator.

Na tomografia computadorizada (TC) de abdome superior, constatam-se glândulas suprarrenais normais.



FIGURA 31.1

Paciente com quadro de insuficiência suprarrenal primária crônica, apresentando (A) hiperpigmentação da pele da face e (B) das mãos (comparar com mão do indivíduo saudável) e da mucosa oral.

DEFINIÇÃO

As glândulas suprarrenais estão localizadas nos polos superiores dos rins no retroperitônio, pesando em média 2 g e medindo de 4 a 6 cm de comprimento (C) e de 2 a 3 cm de largura (L) (Fig. 31.2). Elas podem ser divididas em duas regiões, uma mais externa, o córtex, e outra interna, a medula, as quais diferem quanto à origem embriológica, ao tipo de hormônio produzido e ao mecanismo regulatório por que respondem.

O córtex, responsável pela síntese de hormônios esteroides, é constituído de três zonas distintas: a glomerulosa, mais externa, produtora de mineralocorticoides

(principalmente aldosterona) que promovem retenção de sal; a fasciculada, envolvida na síntese de glicocorticoides (principalmente cortisol) com efeitos significativos sobre o metabolismo intermediário e a função imune; e a reticular, mais interna, encarregada dos hormônios com atividade androgênica (SDHEA). A regulação, a síntese e a secreção dos hormônios do córtex da suprarrenal têm origem no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS), com exceção da aldosterona, que responde primariamente ao eixo renina-angiotensina (Fig. 31.3). Quando a secreção de hormônios do córtex da suprarrenal é inferior à adequada, seja em estado basal ou devido a estímulos estressores, decorrentes de destruição ou supressão do eixo HHS, há um quadro de insuficiência suprarrenal (IS).

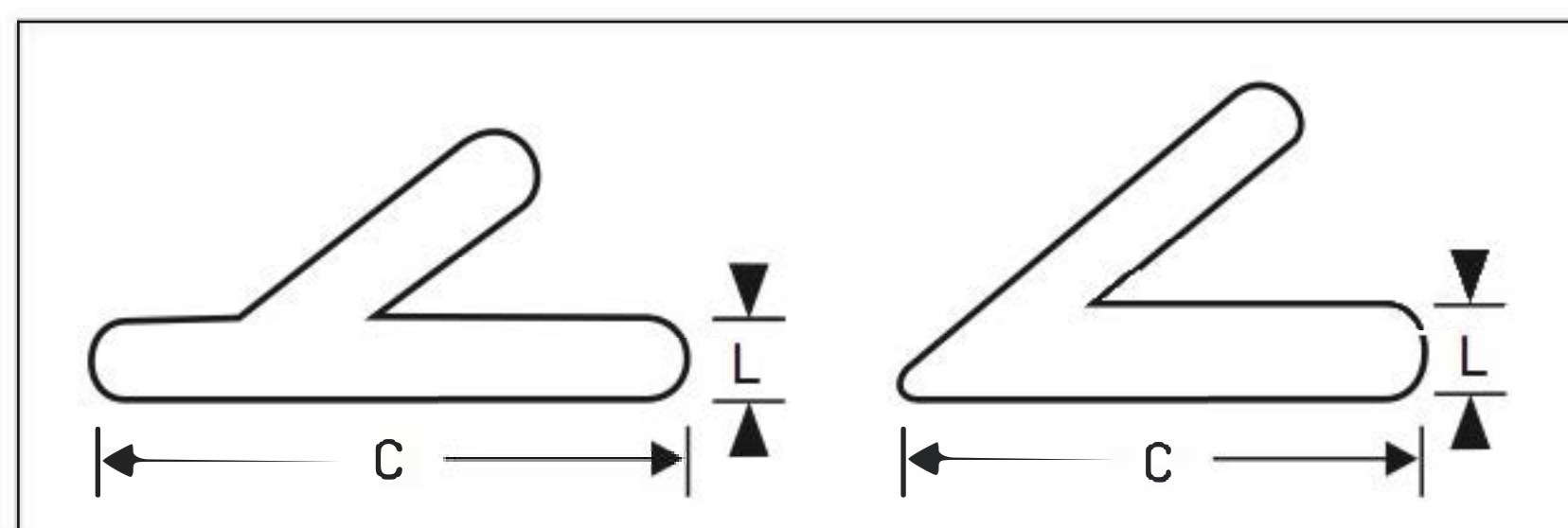


FIGURA 31.2

Tamanho e possíveis formas da glândula suprarrenal: peso médio de 2 g, 4 a 6 cm de comprimento (C) e 2 a 3 cm de largura (L).

Classificação

A insuficiência suprarrenal pode ser classificada como primária, secundária ou terciária. A primária, também denominada doença de Addison, em homenagem à Thomas Addison, que primeiramente a descreveu em 1855, ocorre quando a suprarrenal é incapaz de secretar os corticosteroides e os mineralocorticoides por uma destruição total do córtex suprarrenal.

A IS secundária ocorre quando há uma deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) hipofisário,

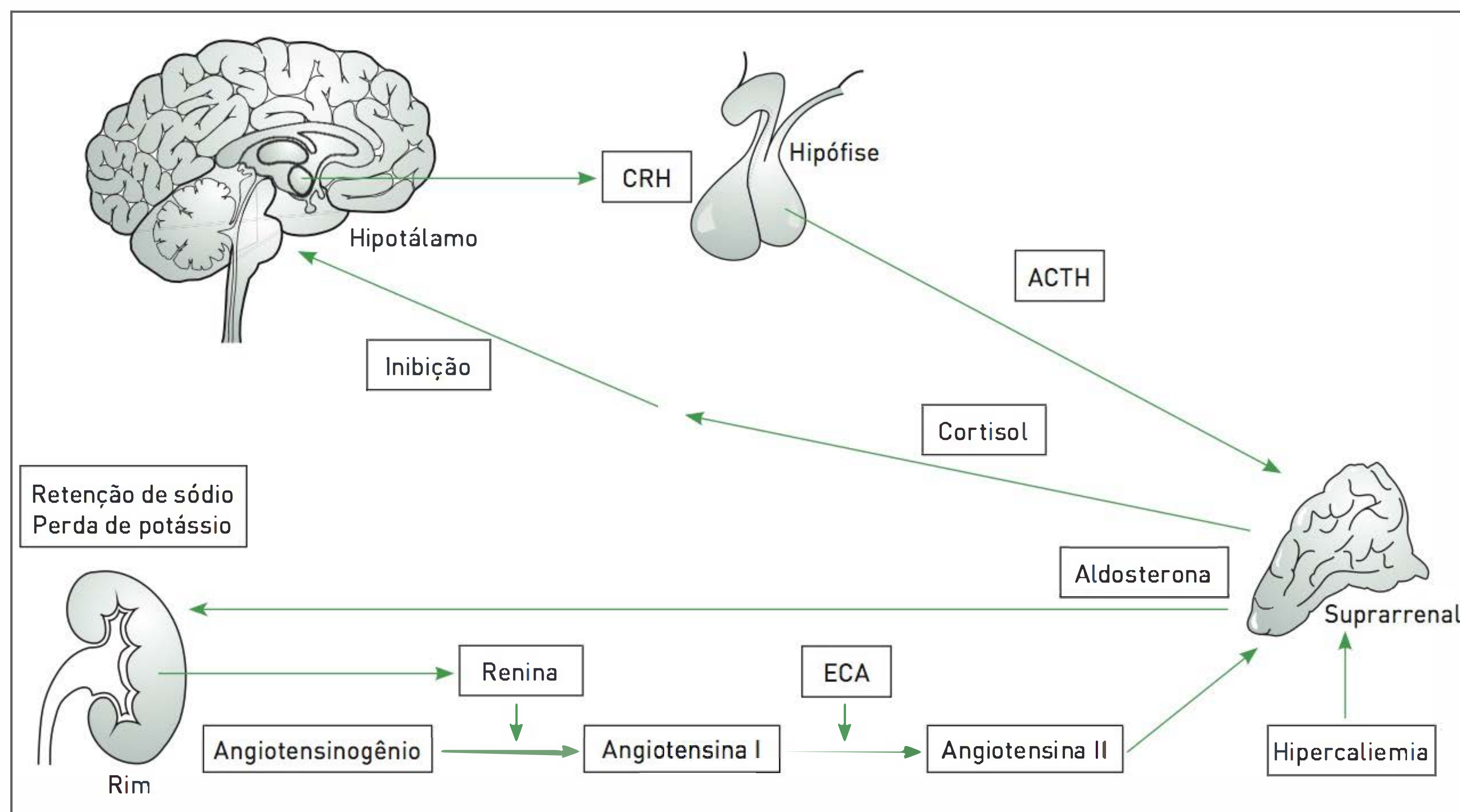


FIGURA 31.3

Regulação da produção de cortisol pelo eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e da aldosterona pelo eixo renina-angiotensina-aldosterona.

CRH, hormônio liberador de corticotrofina; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; ECA, enzima conversora da angiotensina.

e a terciária, quando a deficiência é de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) hipotalâmico. Nesses dois últimos tipos de IS, também chamadas de insuficiência suprarrenal central, há perda do estímulo trófico das suprarrenais após algum tempo, mas somente a produção de corticosteroides estará comprometida, pois o eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) mantém-se intacto, não afetando a produção de mineralocorticoide, que praticamente independe do ACTH.

EPIDEMIOLOGIA

Formas adquiridas de IS primária são relativamente raras, com uma prevalência de casos de 12/100.000 habitantes, e podem ocorrer em qualquer idade, com pico aos 40 anos (20 a 40 anos), sendo as mulheres mais frequentemente afetadas do que os homens (2,6:1). Em países desenvolvidos, a causa mais corriqueira de IS primária é a suprarrenalite autoimune. Já a IS central acaba sendo de incidência mais comum, devido ao frequente uso de esteroides em diversas modalidades terapêuticas, o que acarreta supressão do eixo HHS. Ela apresenta uma prevalência estimada de casos de 20/100.000 habitantes, afetando mais frequentemente as mulheres do que os homens. O diagnóstico é realizado principalmente por volta dos 60 anos, e a principal causa é a suspensão abrupta da terapia com glicocorticoides.

ETIOLOGIA

As causas de IS estão listadas no Quadro 31.1.

SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas da IS manifestam-se conforme o grau de acometimento da função suprarrenal, o envolvimento ou não da função mineralocorticoide (afetando o balanço de água e sódio) e o grau de estresse existente (Quadro 31.2). O aparecimento dos sintomas ocorre geralmente de forma gradual e pode não ser percebido até que haja uma crise suprarrenal. A principal característica clínica que diferencia a IS primária da central é a pigmentação cutânea existente praticamente sempre na primeira, exceto quando a deficiência hormonal é de início recente, quando ainda não houve tempo para ocorrer esse evento. Há essa hiperpigmentação devido à redução do *feedback* negativo do cortisol, causando um aumento hipofisário da produção e clivagem da POMC (pró-ópio-melanocortina), um precursor de diversos peptídeos, entre eles o ACTH e o hormônio estimulador dos melanócitos. Observa-se hiperpigmentação em áreas fotoexpostas, axilas, mamilos,

QUADRO 31.1 Causas de insuficiência suprarrenal

Insuficiência suprarrenal primária (doença de Addison)

Destruição anatômica da glândula

- Suprarrenalite autoimune
Síndrome poliglandular tipo I ou tipo II
- Infecções
Tuberculose, micoses (paracoccidioidomicose, histoplasmose, criptococose), hanseníase, viral (Aids, citomegalovírus)
- Infiltrações neoplásicas
Metástases (pulmão, mama, melanoma, rim), linfomas
- Doenças infiltrativas
Amiloidose
Hemocromatose
- Hemorragia suprarrenal
Trauma, sepse (especialmente por meningococo), cirurgia, uso de anticoagulantes, síndrome do anticorpo antifosfolipídico

Falência metabólica da produção hormonal

- Adrenoleucodistrofia (acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa)
- Inibidores enzimáticos (cetoconazol, metirapona)
- Agentes citotóxicos

Anticorpos antirreceptores de ACTH ou mutação do gene do receptor do ACTH

Hipoplasia congênita da suprarrenal (mutação DAX-1 e mutação SF-1)

Hiperplasia suprarrenal congênita

Insuficiência suprarrenal central (secundária e terciária)

Supressão do eixo

- Uso exógeno de glicocorticoides

Hipopituitarismo

- Síndrome de Sheehan (infarto hipofisário pós-parto)
- Tumores hipofisários e hipotalâmicos (p. ex., craniofaringioma)
- Apoplexia hipofisária
- Hipofisite linfocítica
- Irradiação da hipófise (anos após exposição)
- Doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose, granuloma eosinofílico)
- Deficiência de ACTH isolado
- Ressecção cirúrgica

áreas de cicatrizes recentes, palma das mãos e mucosas (gengival, vaginal, anal). Outra diferença fundamental entre a IS primária e a secundária é o fato de que, nesta, não há envolvimento significativo do sistema RAA, pois esse sistema é regulado essencialmente pelos níveis séricos de potássio e pelo volume circulante efetivo. Dessa forma, praticamente não há alterações relacionadas aos distúrbios hidreletrolíticos e à volemia, como hipercaliemia e hipotensão postural grave. No entanto, pode haver hiponatremia dilucional causada por aumento da secreção

QUADRO 31.2 Manifestações clínicas da insuficiência suprarrenal

Manifestações clínicas da IS primária

- Fraqueza, fadiga
- Anorexia
- Desidratação
- Redução do crescimento em crianças
- Sintomas gastrintestinais
 - Náusea
 - Vômitos
 - Constipação ou diarreia
 - Dor abdominal
- Fissura por sal
- Hipotensão postural
- Dor muscular e articular
- Emagrecimento
- Hiperpigmentação cutaneomucosa
- Vitiligo
- Febre
- Redução da libido
- Calcificação auricular
- Distúrbios hidreletrolíticos
 - Hiponatremia
 - Hipercaliemia
 - Hipercalcemia
 - Acidose metabólica
- Azotemia
- Anemia
- Linfocitose e eosinofilia

Manifestações clínicas da IS secundária

- Fraqueza
- Emagrecimento
- Ausência de hiperpigmentação cutânea
- Hiponatremia
- Hipoglicemia em crianças
- Sinais/sintomas de outras deficiências hormonais hipofisárias

da vasopressina, decorrente da deficiência de cortisol, e também hipotensão leve.

A crise suprarrenal é mais frequente na IS primária do que na secundária ou na terciária, pois há depleção de volume e hipotensão (consequência do defeito no sistema RAA) concomitante à perda de tônus vascular (falta de corticosteroides). É caracterizada por hipercaliemia, hiponatremia; perda urinária de sódio e depleção do volume plasmático com aumento da ureia.

DIAGNÓSTICO

A confirmação da IS inclui um processo dos três estágios a seguir:

1) Existe insuficiência suprarrenal? Para essa confirmação, é necessário demonstrar níveis de cortisol inapropriadamente baixos.

2) A insuficiência suprarrenal é primária ou secundária? Para a diferenciação, deve-se determinar se a deficiência de cortisol é causada pela deficiência de ACTH/CRH ou por hipofunção primária da glândula (avaliar função mineralocorticoide).

3) Qual a etiologia da insuficiência suprarrenal? Nesse último estágio, procura-se a causa básica da doença.

Avaliação laboratorial

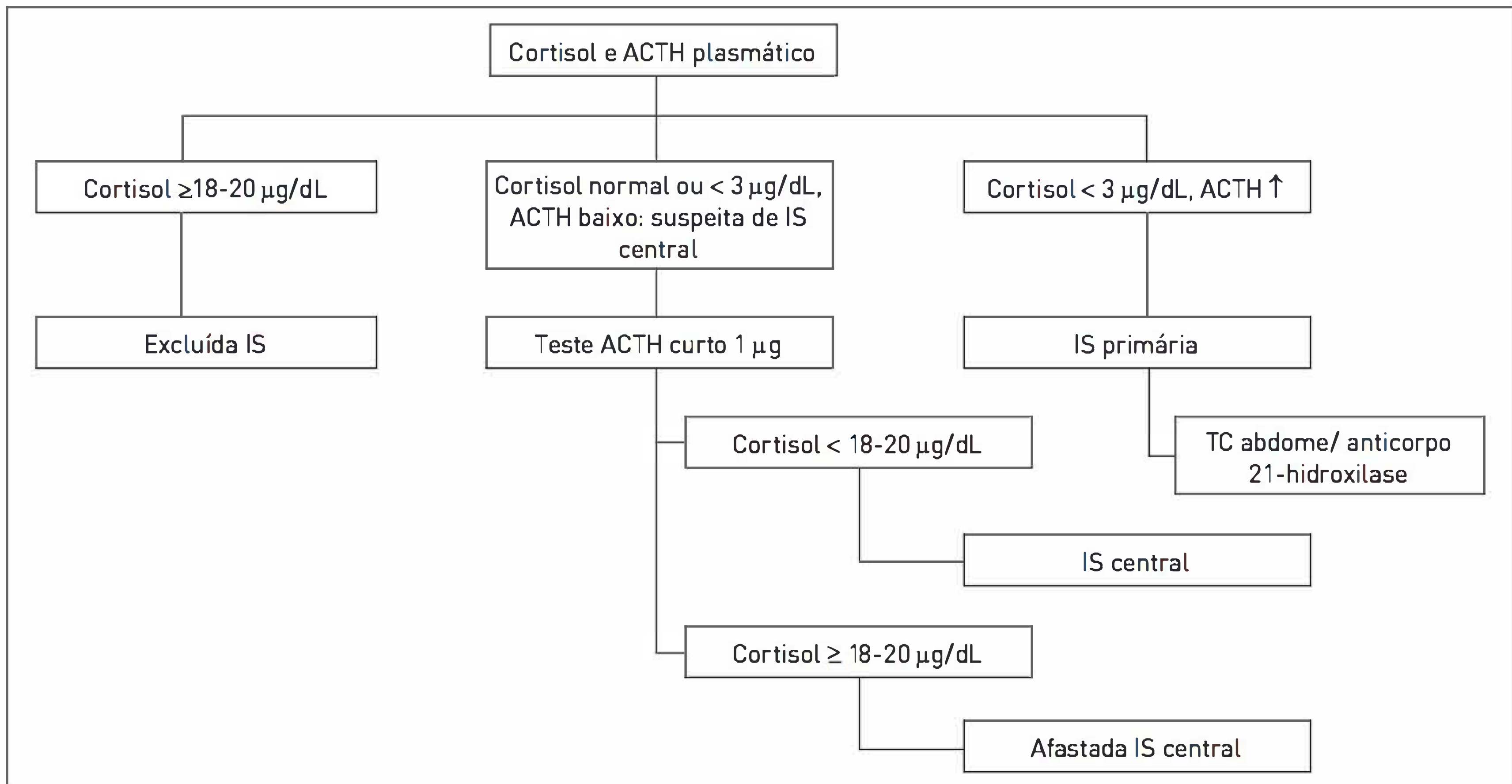
Um fluxograma para a investigação de IS é apresentado na figura 31.4.

Cortisol sérico. Um valor de cortisol sérico menor do que 3 µg/dL é altamente sugestivo de IS com uma especificidade de 100%, mas com uma baixa sensibilidade (36%). Dessa forma, a dosagem isolada do cortisol matinal sérico não é um bom preditor de alteração na função suprarrenal e deve ser realizada junto a dosagem do ACTH. Valores basais de cortisol maiores do que 20 µg/dL praticamente afastam o diagnóstico, assim como valores maiores do que 25 µg/dL em vigência de estresse tornam o diagnóstico de IS improvável. Devem ser consideradas as possíveis interferências na dosagem de cortisol decorrentes de alteração na globulina carreadora de cortisol (CBG), como, por exemplo, a elevação da CBG devido ao uso de estrogênio oral, que provoca aumento dos níveis do cortisol total embora a fração livre permaneça inalterada.

Dosagem plasmática de ACTH. O nível de ACTH deve ser medido junto com o do cortisol sérico na avaliação inicial. Se o índice de cortisol for inapropriadamente baixo e o de ACTH for alto, diagnostica-se IS primária. Se ambos estiverem baixos, o paciente apresenta IS secundária ou terciária. Eventualmente, o resultado da dosagem de ACTH é demorado, e o paciente precisa realizar o diagnóstico de IS com mais brevidade. Nesses casos, realiza-se o teste de estimulação com ACTH intravenoso (cortrosina aquosa) na dose de 250 µg. Deve-se ter o cuidado de coletar e centrifugar a amostra para ACTH em temperatura baixa para preservação do hormônio (tubo gelado).

Avaliação mineralocorticoide. Essa avaliação é realizada por meio da medida de potássio, sódio, renina e aldosterona plasmática. Na IS primária, a atividade ou concentração de renina está aumentada, e a aldosterona está reduzida. O nível de potássio pode estar elevado, e o de sódio, reduzido. Na IS secundária ou terciária, a renina e a aldosterona apresentam níveis normais, bem como o potássio sérico.

Anticorpos. A presença de anticorpos contra a 21-hidroxilase, responsável pela primeira hidroxilação na formação de cortisol, pode ocorrer nos casos de suprar-

**FIGURA 31.4**

Investigação de insuficiência suprarrenal.

renalite autoimune. Confirmado o diagnóstico, deve-se estar atento para a presença de outras doenças autoimunes associadas, como tireoidite de Hashimoto, falência gonadal, diabetes melito tipo 1, anemia perniciosa e hipoparatiroidismo. O TSH pode estar elevado de forma moderada devido à deficiência do cortisol e é normalizado com a reposição do corticoide, não indicando necessariamente a presença de hipotireoidismo.

Testes de estimulação

Teste do ACTH curto/teste da cortrosina aquosa ■ Esse teste deve ser realizado nos pacientes em que o diagnóstico de IS está sendo considerado e naquelas situações em que não se dispõe de resultado rápido da dosagem de cortisol e ACTH plasmático. Não é necessária a realização desse teste se o paciente apresenta um cortisol matinal no limite superior da normalidade ($> 20 \mu\text{g/dL}$). O teste é realizado por meio de injeção intravenosa de ACTH sintético de duas formas: com baixa dose de $1 \mu\text{g}$ (dose mais fisiológica para suspeita de IS secundária), dosando-se o cortisol após 20 ou 30 minutos da injeção, ou com alta dose de $250 \mu\text{g}$ (suspeita de IS primária), dosando-se o cortisol após 30 a 60 minutos. Ausência de resposta (cortisol $< 18 \mu\text{g/dL}$) no teste com $250 \mu\text{g}$ confirma IS primária, e essa ausência de resposta no teste de $1 \mu\text{g}$ de ACTH sugere IS secundária (que poderia responder com teste de dose mais alta).

Teste da hipoglicemia insulínica ■ Na IS secundária ou terciária de início recente (p. ex., uma a duas semanas após cirurgia hipofisária), os testes de escolha são o de ACTH de baixa dosagem ou hipoglicemia insulínica. Nesses casos, as suprarrenais ainda não estão completamente atrofiadas, podendo reagir caso o estímulo seja intenso (p. ex., $250 \mu\text{g}$ de ACTH). O teste com hipoglicemia induzida pela administração de insulina IV baseia-se no princípio de que a hipoglicemia estimula a secreção de ACTH, causando um aumento nos seus níveis e nos níveis de cortisol (resposta normal $> 18 \mu\text{g/dL}$) apenas em indivíduos sem lesão hipofisária ou hipotalâmica. O cortisol é medido antes da administração de insulina ($0,1 \text{ U/kg}$) e após 30, 60, 90 e 120 minutos, e a glicemia deve atingir o nível de 40 mg/dL ou menos. Esse teste é útil nos casos em que se quer observar concomitância com deficiência de GH, mas apresenta os riscos inerentes à hipoglicemia e é contraindicado em pacientes com cardiopatia isquêmica ou história de convulsões.

■ Avaliação por imagem

A tomografia computadorizada (TC) de abdome deve ser realizada nos casos de IS primária. O achado de calcificações ou aumento bilateral das suprarrenais elimina o diagnóstico de suprarrenalite autoimune e sugere o de doenças infecciosas, hemorrágicas ou neoplásicas (Fig. 31.5). Um raio X de tórax deve ser solicitado para avaliar

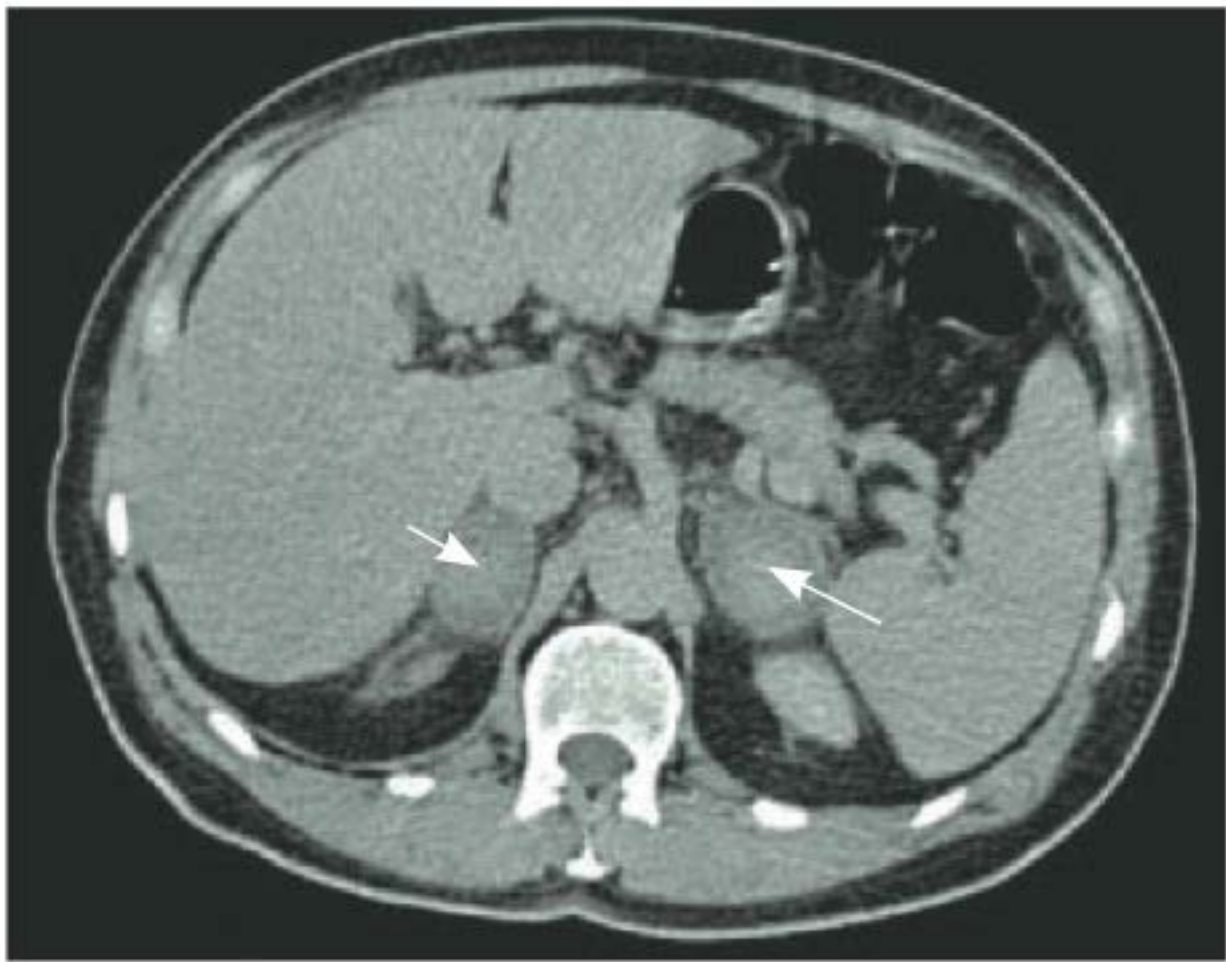


FIGURA 31.5
TC de abdome em paciente com hemorragia suprarrenal bilateral (setas) após uso de enoxaparina.

a presença de tuberculose ou doenças fúngicas. A punção aspirativa de suprarrenal guiada por TC pode auxiliar na determinação da causa da IS. Nos casos de IS secundária ou terciária, a ressonância magnética (RM) de sela túrcica deve ser realizada.

TRATAMENTO

Orientação ao paciente. O paciente e seus familiares devem ser orientados quanto à importância do tratamento e de portar consigo uma pulseira ou documento que informe o diagnóstico de IS, bem como uma dose de glicocorticoide injetável nos casos de emergência (trauma grave, como queimaduras ou atropelamentos) (Tab. 31.1).

Crise suprarrenal. Não se deve esperar o diagnóstico definitivo para iniciar o tratamento em pacientes com doença aguda. Pode-se coletar uma amostra de sangue para exames futuros e imediatamente iniciar o tratamento com reposição volêmica (1 a 3 L de soro fisiológico 0,9% nas primeiras 12 a 24 horas), controlando diurese e *status* volêmico. Em paciente sem o diagnóstico prévio de IS, administração de dexametasona intravenosa (bólus com 4 mg) é preferível por não interferir na medida de cortisol sérico. Já nos pacientes que estavam em tratamento com glicocorticoides, qualquer preparação intravenosa pode ser utilizada (dexametasona, 4 mg, ou hidrocortisona, 100 mg), sendo preferível hidrocortisona para aqueles com potássio elevado. Tal medida rapidamente reduz a produção inapropriada de vasopressina, aumentando a excreção de água livre e corrigindo a hiponatremia. O corticoide intravenoso pode ser reduzido em 1 a 3 dias com substituição para dose de manutenção por via oral. Não é necessária a reposição aguda de mineralocorticoide devido à demora no início de seu efeito. Esta pode ser iniciada quando a infusão venosa salina não mais for necessária.

Tratamento de manutenção. O tratamento de manutenção é baseado na educação do paciente sobre sua doença, na reposição de corticosteroides, de mineralocorticoides e possivelmente de androgênios em algumas mulheres (Tab. 31.2).

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente desse caso apresenta IS primária, tendo como causa a suprarrenalite autoimune. A presença de hiponatremia e hipercaliemia com as manifestações clínicas apresentadas gerou suspeita de IS de etiologia primária, uma vez que há envolvimento do eixo mine-

TABELA 31.1 Condutas do paciente com insuficiência suprarrenal em casos de emergência

Situação	Conduta do paciente
Crise suprarrenal	Administrar 100 mg de hidrocortisona IM ou 4 mg de dexametasona IM e procurar emergência médica.
Doença febril/estresse leve	Aumentar a dose de manutenção do corticoide em 2 a 3 vezes por poucos dias. Não é necessário alterar a dose do mineralocorticoide.

IM, intramuscular.

TABELA 31.2 Tratamento de manutenção da insuficiência suprarrenal

Terapia de manutenção	Dose	Observações
Reposição de glicocorticoide	Prednisona 2,5 -7,5 mg (comprimidos de 5 mg) ou dexametasona 0,25-0,75 mg, VO, pela manhã	Monitorar sintomas e ACTH plasmático
Reposição de mineralocorticoide	Fludrocortisona 0,05-0,2 mg, VO, (comprimidos de 0,1 mg) e ingestão de sal liberada	Monitorar hipotensão postural, edema, potássio sérico e renina plasmática
Reposição de androgênios	DHEA 25-50 mg, VO, para mulheres	Questionável; Considerar uso para distúrbios do humor ou da sensação de bem-estar

DHEA, deidroepiandrosterona; VO, via oral.

ralocorticoide (presença dos distúrbios hidreletrolíticos e alteração de volemia). A dosagem baixa de cortisol e elevada de ACTH confirma a origem primária. A etiologia da IS primária é a suprarrenalite autoimune, confirmada por meio de dosagem no anticorpo contra a 21-hidroxilase. A coexistência com doença tireoidiana autoimune (presença de altos títulos de anti-TPO) corrobora a etiologia, sugerindo a presença da síndrome poliglandular autoimune.

LEITURAS RECOMENDADAS

Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1059-67.

Arlt W, Allolio E. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361(9372):1881-93.

Bornstein RS. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2328-39.

Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):767-75.

Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):400-9.

Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4245-53.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008.

Magnotti M, Shimshi M. Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best--the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract.* 2008;14(2):233-8.

Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3243-50.

Reisch N, Arlt W. Fine tuning for quality of life: 21st century approach to treatment of Addison's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38(2):407-18.

Wade M, Baid S, Calis K, Raff H, Sinaii N, Nieman L. Technical details influence the diagnostic accuracy of the 1 μ ACTH stimulation test. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):109-13.

Feocromocitoma

*Letícia Schwerz Weinert
Leonardo Rauber Schmitt
Bárbara Simionato*

*Paula Kalinka Menegatti
Sandra Pinho Silveiro*

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 46 anos, procura serviço de emergência devido a cefaleia, palpitação, dispneia, dor torácica e sudorese de início súbito há 20 minutos. Episódios semelhantes vêm ocorrendo há cerca de um ano, com aumento de intensidade dos sintomas no último mês. O paciente relata ser previamente hígido e não utilizar medicações cronicamente. Ao realizar exame físico, ele apresenta-se pálido, com tremores de extremidades, frequência cardíaca de 104 bpm, pressão arterial de 182/110 mmHg sentado e de 148/90 mmHg em ortostatismo, frequência respiratória de 20 rpm, afebril, sem outras particularidades no que diz respeito ao exame físico cardiovascular, respiratório ou abdominal. A avaliação inicial com eletrocardiograma evidencia taquicardia sinusal e troponinas dentro da normalidade; raio X de tórax com discreto aumento da área cardíaca; tireotrofina, glicemia, hemograma, função renal e hepática normais. O paciente é hospitalizado para investigação do quadro.

DEFINIÇÃO

Os feocromocitomas são tumores secretores de catecolaminas formados pelas células cromafins da medula suprarrenal. A apresentação clínica desses tumores é semelhante à dos paragangliomas secretores de catecolaminas, e, por isso, alguns autores consideram estes como feocromocitomas extra-suprarrenais, apesar de serem provenientes dos gânglios simpáticos.

A importância clínica do diagnóstico e do tratamento desses tumores é a possibilidade de haver hipertensão arterial potencialmente curável, paroxismos associados a risco de morte, malignidade e familiares afetados.

EPIDEMIOLOGIA

Os feocromocitomas são tumores considerados raros, sendo a incidência anual de casos de aproximadamente 0,80/100.000 pessoas a cada ano, embora muitos casos sejam diagnosticados apenas na autópsia. Entre os pacientes com hipertensão arterial sistêmica, a prevalência

estimada de portadores de tumores produtores de catecolaminas encontra-se entre 0,1 e 0,6%.

SINAIS E SINTOMAS

As manifestações clínicas dos tumores produtores de catecolaminas geralmente são causadas devido ao excesso de catecolaminas circulantes e constam no Quadro 32.1. Hipertensão, cefaleia, sudorese e palpitação são os sinais/sintomas mais frequentemente relatados. Alguns sintomas podem estar presentes de forma contínua, embora outros sejam evidentes apenas durante os episódios de paroxismos. Os paroxismos podem ocorrer de forma espontânea ou após fator desencadeante, como ansiedade, exercício, medicações (p. ex., anestésicos) e aumento da pressão intra-abdominal. Eles são autolimitados e recorrentes. A frequência e a duração dos paroxismos são variáveis entre os pacientes, podendo ocorrer várias vezes ao dia ou apenas uma vez ao mês e durar de poucos minutos até várias horas, com duração média de 15 a 20 minutos.

QUADRO 32.1 Sinais e sintomas dos tumores produtores de catecolaminas

Tríade clássica

- Cefaleia
- Sudorese
- Palpitação

Outros sintomas

- Ansiedade, pânico
- Cansaço
- Diaforese
- Dispneia
- Dor torácica e epigástrica
- Hiperglicemia
- Hipertensão
- Hipotensão postural
- Insuficiência cardíaca, arritmias e infarto do miocárdio
- Palidez
- Perda de peso
- Tremores

A hipertensão arterial está presente de forma persistente em aproximadamente metade dos pacientes, de forma paroxística em um terço, e cerca de 20% dos pacientes podem apresentar-se normotensos. A hipotensão ortostática é um sinal característico no exame físico. Normo ou hipotensão são de frequente incidência em pacientes com tumor produtor de dopamina.

Tanto homens quanto mulheres podem ser afetados geralmente entre 40 a 60 anos. Cerca de 10% dos casos ocorrem em crianças.

A maioria dos tumores manifesta-se de forma isolada, embora possa haver associação a síndromes genéticas em 10 a 24% dos casos. Nesses casos, as manifestações clínicas típicas dessas síndromes podem predominar. As doenças hereditárias mais comumente associadas aos feocromocitomas são neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2 A: associação com carcinoma medular de tireoide, hiperparatireoidismo, ou NEM-2 B: associação com ganglioneuromas de mucosas), doença de von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1 (NF-1) e paragangliomas familiares.

DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar de diagnóstico de tumor produtor de catecolamina quando os pacientes apresentarem uma ou mais das características citadas no Quadro 32.2. A abordagem diagnóstica é sugerida na Figura 32.1.

■ Avaliação laboratorial

A suspeita clínica de feocromocitoma deve ser avaliada por meio de dosagem das catecolaminas (dopamina, norepi-

QUADRO 32.2 Características sugestivas de feocromocitoma

- Paroxismos
- Hipertensão antes dos 20 anos
- Hipertensão refratária
- Síndrome familiar associada a feocromocitoma: NEM-2, NF-1, VHL
- Incidentaloma suprarrenal
- Resposta pressórica inadequada durante anestesia/cirurgia
- Miocardiopatia dilatada idiopática
- Tumor do estroma gástrico ou condromas pulmonares (tríade de Carney)

nefrina e epinefrina) e seus metabólitos (metanefrinas e normetanefrinas) na urina ou no plasma. Embora ainda em debate, hoje em dia a melhor estratégia para investigação de pacientes considerados de baixa probabilidade para feocromocitoma (pacientes em investigação por hipertensão ou incidentaloma suprarrenal) é a dosagem de metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) e catecolaminas em urina de 24 horas, devido à elevada sensibilidade e especificidade (98% quando ambos os exames são realizados). A dosagem de metanefrinas plasmáticas é considerada, por alguns autores, como o melhor exame diagnóstico, e sua dosagem está indicada em situações de alta suspeição clínica (p. ex., síndrome genética associada a feocromocitoma, feocromocitoma prévio, lesão suprarrenal característica), devido à alta sensibilidade, porém moderada especificidade. No entanto, a dosagem de metanefrinas plasmáticas está disponível apenas em alguns centros, limitando sua utilização. A dosagem de dopamina urinária pode ser realizada quando houver suspeita de tumores produtores de dopamina, os quais apresentam dosagem normal de metanefrinas. A sensibilidade e a especificidade dos diferentes exames são descritas na Tabela 32.1.

A condição clínica do momento da avaliação laboratorial deve ser considerada, uma vez que diversos fármacos e algumas situações clínicas acarretam resultados falso-positivos para feocromocitoma, conforme descrito no Quadro 32.3. Fármacos como os antidepressivos tricíclicos devem ser suspensos por duas semanas antes da avaliação hormonal se possível. Outros cuidados para a coleta de exames constam no Quadro 32.4.

■ Avaliação radiológica

A avaliação por imagem deve ser realizada somente quando os testes bioquímicos confirmam o diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas. Estes se localizam nas suprarrenais em 85% e no abdome em 95% dos casos (os paragangliomas localizam-se mais frequentemente na região abdominal para-aórtica superior e inferior). Os paragangliomas extra-abdominais podem estar localizados no tórax (10%), na ca-

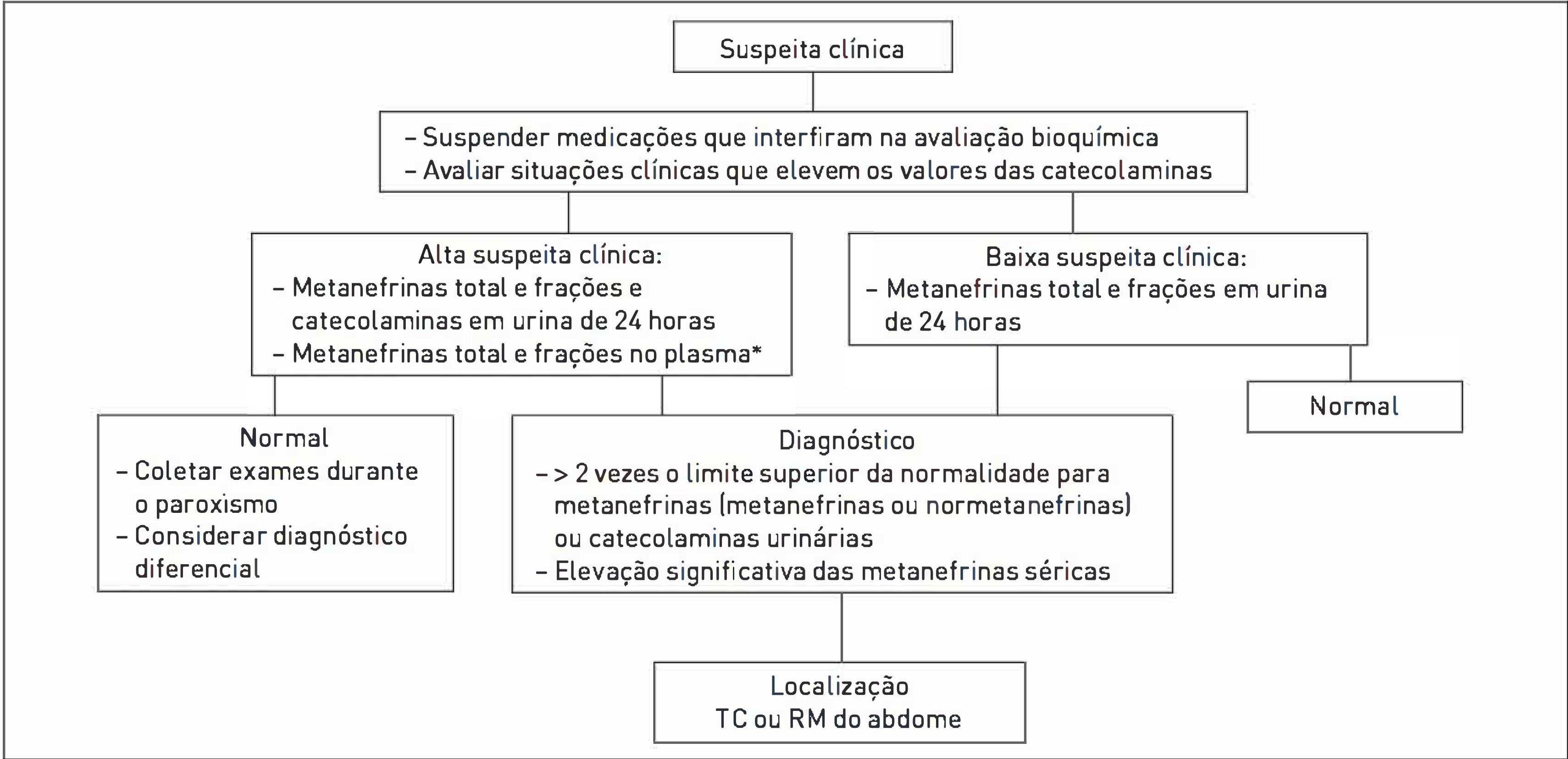


FIGURA 32.1
Abordagem diagnóstica dos tumores produtores de catecolaminas.
* Dosagem plasmática não é amplamente disponível.

beça e no pescoço (3%) ou na pelve (2%). Aproximadamente 10% dos tumores são múltiplos ou bilaterais.

Ressonância nuclear magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) de abdome podem ser utilizadas para a localização do feocromocitoma, com sensibilidade de 95%. A utilização de contraste com baixa osmolaridade na realização de TC é considerada segura, mesmo em pacientes que não estão alfa ou betabloqueados. As características radiológicas do feocromocitoma são descritas na Tabela 32.2 e demonstradas na Figura 32.2.

A cintilografia com I-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) atua por meio do acúmulo do radiofármaco nos tumores produtores de catecolamina e está indicada em casos com diagnóstico bioquímico, porém exame de imagem abdominal negativo. Outras indicações para a realização são tumor maior do que 10 cm de diâmetro e presença de paraganglioma, já que esses fatores estão associados a risco elevado de malignidade e paragan-

gliomas adicionais. A sensibilidade da cintilografia é de aproximadamente 80%, inferior à da TC e à da RM, e não apresenta vantagens nos casos de feocromocitoma localizado por esses exames.

A cintilografia com ¹¹¹In-DTPA-pentetreotide (octreoscan®) e a tomografia com emissão de pósitrons (PET)

TABELA 32.1 Acurácia de catecolaminas e metanefrinas no diagnóstico de feocromocitoma		
Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Metanefrina urinária total e frações	97	93
Metanefrina plasmática	99	89
Catecolamina urinária	86	88
Catecolamina plasmática	84	81
Ácido vanilmandélico urinário	64	99

QUADRO 32.3 Situações clínicas e fármacos que podem elevar os resultados de catecolaminas e metanefrinas

Condições clínicas

- Acidente vascular cerebral
- Infarto do miocárdio
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Síndrome da apneia – hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)
- Cirurgia

Fármacos

- Antidepressivos tricíclicos
- Inibidores da MAO
- Levodopa
- Fármacos contendo agonistas adrenérgicos (descongestionantes nasais)
- Anfetaminas
- Suspensão de clonidina
- Metildopa
- Buspirona
- Reserpina
- Etanol
- Acetaminofeno
- Ácido acetilsalicílico
- Vitaminas B e C

QUADRO 32.4 Cuidados para a coleta de catecolaminas e metanefrinas

- Avaliar o uso de medicamentos
- Evitar tabaco e álcool nas 12 h precedentes
- Metanefrinas plasmáticas: repousar em posição supina por, pelo menos, 20 minutos e coletar sangue de cateter previamente inserido para evitar liberação adicional de catecolaminas
- Metanefrinas urinárias: solicitar também a dosagem de creatinina urinária para verificar adequação da coleta da amostra

TABELA 32.2 Características radiológicas dos feocromocitomas

Característica	Fenótipo de feocromocitoma
Tamanho	Geralmente > 3 cm
Lateralidade	Geralmente unilateral
Formato	Arredondado, com margens regulares
Textura	Heterogêneo, com degeneração cística, calcificações e hemorragias
TC	> 10 unidades Hounsfield (HU) na fase pré-contraste Hipercaptação pelo contraste e washout inferior a 50% em 10 min
RM	Hiperintensidade em T2

com ¹⁸F-fluorodeoxiglicose são exames menos utilizados, reservados geralmente para casos de doença metastática com imagem negativa. A biópsia dos tumores não está indicada devido à elevada taxa de complicações.

■ Avaliação genética

Aproximadamente 40% dos casos de feocromocitomas e paragangliomas (isolados, familiares e associados a síndromes genéticas) apresentam mutação genética identificada. Os genes que conferem suscetibilidade a esses tumores são os associados às doenças genéticas, como os genes *VHL*, *RET* (associado à NEM-2) e *NFI*, mas também outros genes, como os *SDHB* e *SDHD*, da succinato desidrogenase e associados a tumores familiares. A testagem genética está indicada nos casos citados no Quadro 32.5.

TRATAMENTO

O tratamento-padrão dos tumores secretores de catecolaminas é a cirurgia, que é potencialmente curativa.

O preparo pré-operatório deve ser realizado em todos os pacientes a fim de evitar complicações perioperatórias como hiper e hipotensão, isquemia cardíaca e arritmias. Os alfabloqueadores, preferencialmente a fenoxibenzamina, são utilizados para normalização da pressão arterial e expansão do volume vascular, devendo ser iniciados de 7 a 10 dias

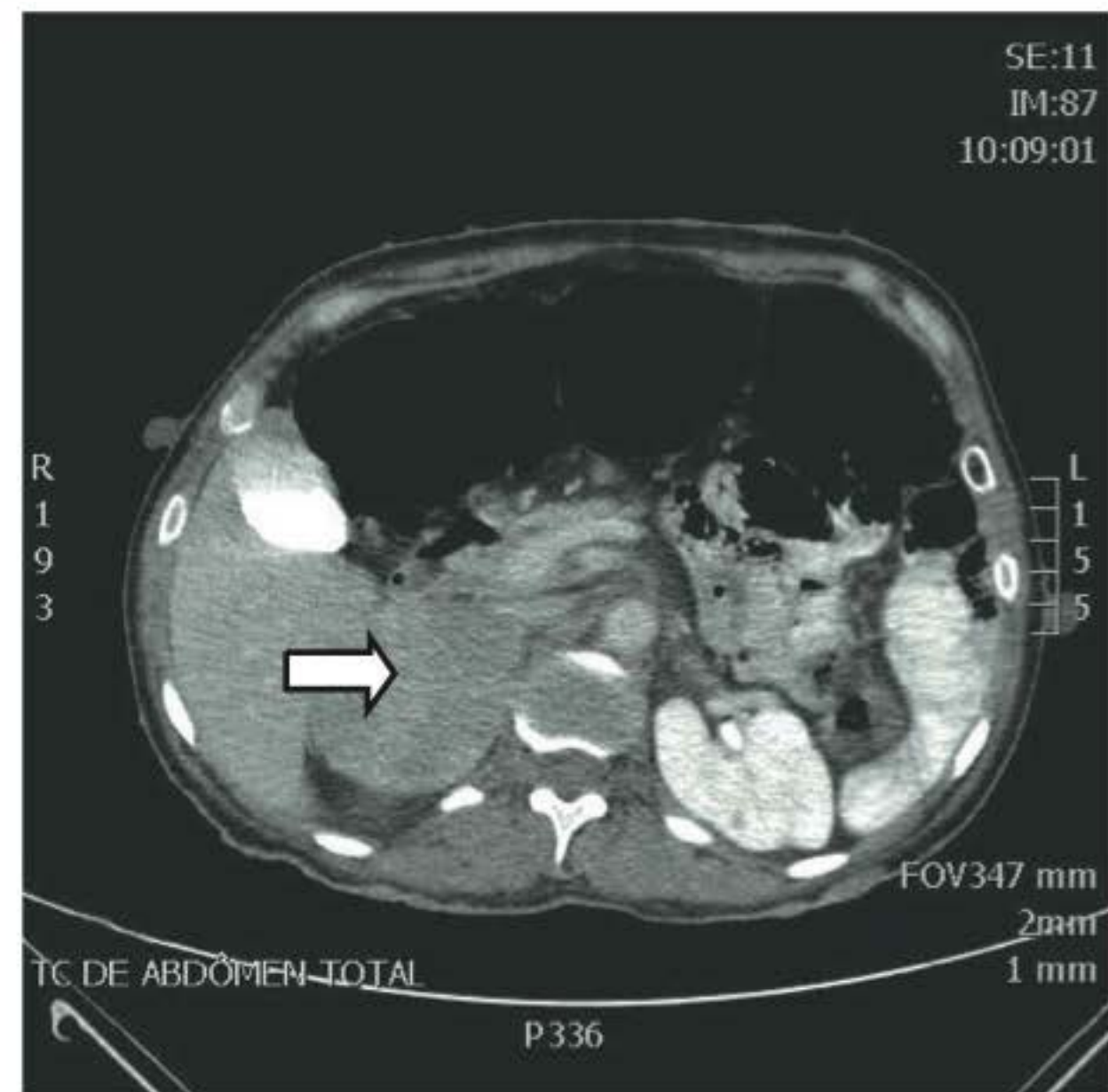


FIGURA 32.2 Tomografia computadorizada de abdome evidenciando feocromocitoma na glândula suprarrenal direita (seta).

antes da cirurgia. A efetividade de seu uso, entretanto, é controversa. Como esse fármaco não é prontamente disponibilizado, outro alfabloqueador, como o prazosin, pode ser administrado. O uso de betabloqueadores é recomendado para o controle da taquicardia, porém deve-se iniciá-lo apenas após o alfabloqueio adequado, já que o uso isolado de betabloqueadores pode causar hipertensão grave. Em pacientes com alfa e betabloqueio ineficaz ou intolerável ou nos pacientes com previsão de grande manipulação ou destruição tumoral (ablação por radiofrequência ou presença de metástases), pode-se utilizar a metirosina, um inibidor da síntese de catecolaminas. A mortalidade cirúrgica é baixa, ocorrendo em apenas 2% dos casos, enquanto a morbidade pode alcançar 23% dos casos. Os níveis de metanefrinas e catecolaminas, a pressão arterial pré-operatória e a necessidade de reintervenção cirúrgica estão relacionados a taxas mais altas de complicações. Em casos de crise hipertensiva, antes ou após a cirurgia, deve-se escolher o tratamento intravenoso com nitroprussiato de sódio ou nicardipina. Se houver arritmias, administra-se esmolol ou lidocaína. Hipotensão pode ocorrer durante ou após a retirada tumoral e deve ser manejada com reposição vigorosa de fluidos, iniciando no pré-operatório.

Corticoide deve ser utilizado se houver planejamento de suprarrenalectomia bilateral. Nesses casos, também

QUADRO 32.5 Indicações para testagem genética

- História familiar de feocromocitoma ou paraganglioma
- Idade inferior a 45 anos
- Tumor extra-suprarrenal
- Tumores múltiplos
- Malignidade
- Características clínicas de síndromes genéticas associadas

é possível optar por cirurgia com preservação do córtex suprarrenal para prevenção da deficiência glicocorticoide (Fig. 32.3).

Após 1 a 2 semanas da retirada tumoral, os níveis de metanefrinas e catecolaminas urinárias devem ser reavaliados. Se houver normalização, a ressecção é considerada completa, porém deve haver reavaliação bioquímica anual para vigilância de recorrência tumoral, metástases ou aparecimento tardio de múltiplos tumores primários. Se os níveis laboratoriais mantiverem-se elevados após a cirurgia, há doença residual.

Os tumores malignos devem ser manejados, reduzindo os efeitos de massa e sintomas associados ao excesso de catecolaminas, com ressecção do tumor primário e metástases e tratamento medicamentoso semelhante ao do preparo pré-operatório. Radioterapia para metástases ósseas, tratamento trombótico e ablação com radiofrequência para metástases hepáticas, octreotida, irradiação com ¹³¹I-MIBG e quimioterapia são outras opções terapêuticas que podem ser utilizadas.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Durante a internação hospitalar do paciente, foi realizada investigação para feocromocitoma com dosagem de metanefrina e normetanefrina em urina de 24 horas, com resultado de 1.300 e 455 µg respectivamente (valores de referência: 200 e 428 µg). Após o diagnóstico laboratorial, foi solicitada TC abdominal que evidenciou lesão nodular de 4,5 cm na suprarrenal direita, heterogênea, com áreas de hemorragia, 25 HU na fase pré-contraste, 50 HU na fase de impregnação pelo contraste e 30% de *washout* em 10 minutos. Iniciou-se, então, preparação cirúrgica com alfabloqueador, seguida de betabloqueador e hidratação intravenosa. A retirada tumoral foi realizada por meio de videolaparoscopia e houve episódio de hipotensão no período pós-operatório imediato, revertida com reposição volêmica vigorosa. O paciente recebeu alta hospitalar normotenso, com orientação de realizar dosagem de metanefrina urinária após 15 dias.

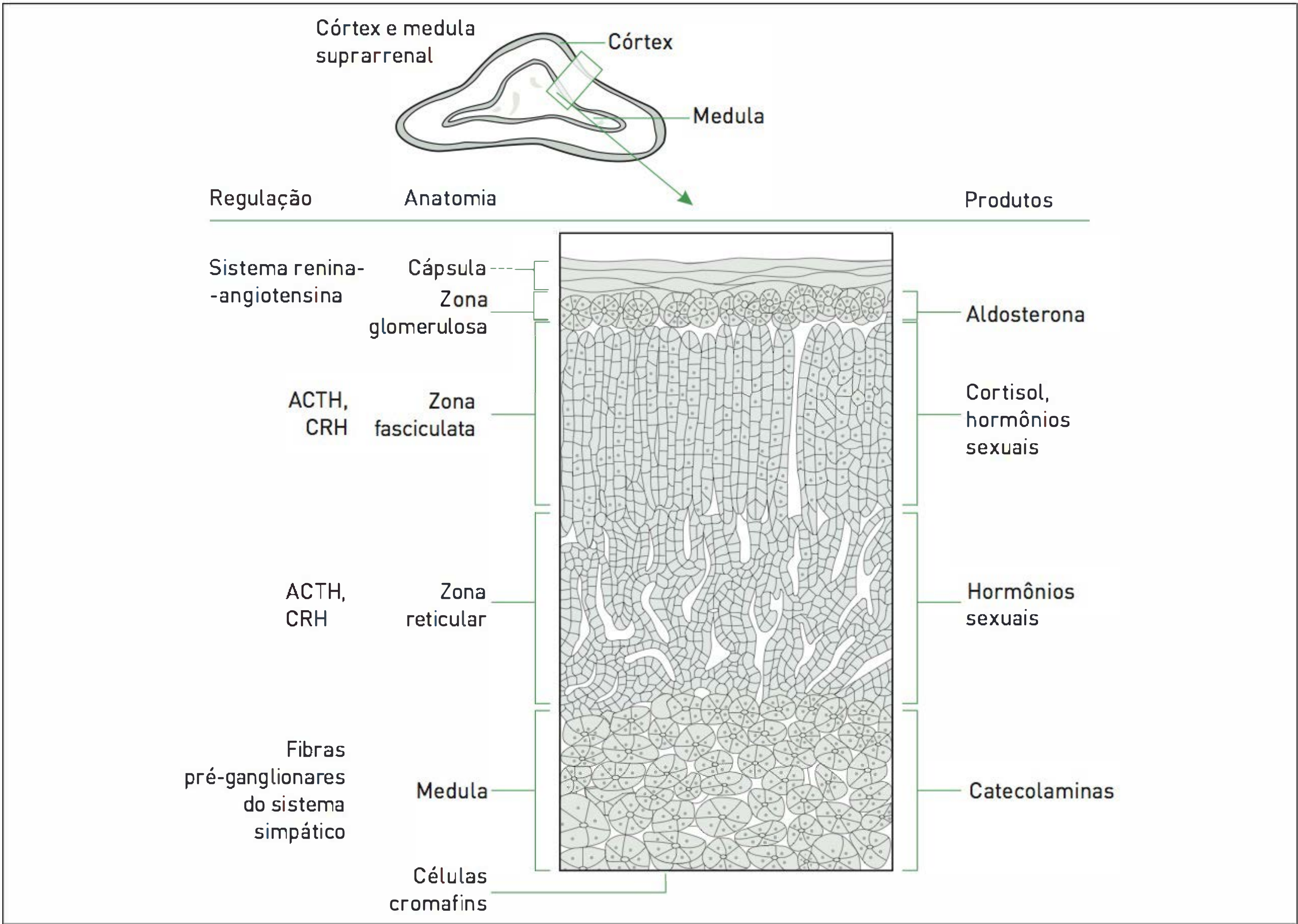


FIGURA 32.3
Suspeita clínica.
Fonte: Adaptada de Le e colaboradores.¹

REFERÊNCIA

1. Le T, Bhushan V, Tolles J. First Aid for the USMLE Step 1 2011. New York: McGraw-Hill; 2011.

LEITURAS RECOMENDADAS

Baid SK, Lai EW, Wesley RA, Ling A, Timmers HJ, Adams KT, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):27-32.

Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(12):802-4.

Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Tonnessen TI, Fosse E. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. *BMC Surg*. 2001;1:2.

Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*. 1999;229(6):755-64.

Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, Canani LH, Maia AL, Czepielewski M, et al. Degree of catecholamine hypersecretion is the most important determinant of intra-operative hemodynamic outcomes in pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(3):234-7.

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75.

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427-34.

Munakata M, Aihara A, Imai Y, Noshiro T, Ito S, Yoshinaga K. Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension. *Am J Hypertens*. 1999;12(6):572-80.

Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(3):193-202.

Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(6):943-56.

Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF Jr. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):703-8.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubilil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1480-6.

Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):553-8.

Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WF Jr. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord*. 2004;4(1):2.

Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery*. 2008;143(6):759-68.

Taieb D, Sebag F, Hubbard JG, Mundler O, Henry JF, Conte-Devolx B. Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial pheochromocytoma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(1):102-8.

Young WF Jr, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma [Internet]. Waltham: UpToDate; 2011 [capturado em 5 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma>. Acesso restrito.

Young WF Jr, Maddox DE. Spells: in search of a cause. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(8):757-65.

Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008. p. 507-21.

Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Lenise Valler

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 62 anos, sem doenças diagnosticadas, apresenta inicialmente náusea leve e desconforto abdominal difuso. Ele não utiliza qualquer medicação e, de início, atribui os sintomas à alimentação. Após ajustes com suas refeições e sem que suas queixas melhorassem em aproximadamente seis meses, ele procura auxílio médico. O paciente afirma sentir-se bem e não apresentar nenhum outro problema de saúde. Os exames laboratoriais básicos evidenciaram sódio de 122 mmol/L, osmolalidade sérica de 250 mOsm/kg de água e osmolalidade urinária de 635 mOsm/kg de água. O sódio urinário foi de 85 mmol/L. A função tireoidiana e suprarrenal do paciente estavam normais.

Após retornar com seus exames, a partir de uma tomografia computadorizada de tórax, constatou-se uma massa no lobo inferior do pulmão esquerdo.

INTRODUÇÃO

O controle do balanço hídrico ocorre por meio de um sistema integrado complexo, que envolve a entrada e o débito de água no organismo. O hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o mecanismo da sede permitem a manutenção do equilíbrio hidreletrolítico e da constância da osmolalidade plasmática (Posm). Elevações mínimas da osmolalidade são percebidas imediatamente pelos osmorreceptores, e mais tardiamente pelos barorreceptores, desencadeando um processo que resulta no estímulo da secreção do ADH e na ativação do mecanismo da sede (Fig. 33.1).

FISIOLOGIA

Os níveis de Posm são em geral mantidos dentro de uma estreita faixa que varia de 285 a 295 mOsm/kg (Fig. 33.2).

Variações de 2% nesses níveis ativam neurônios especializados e osmoticamente sensíveis (osmorreceptores), localizados no hipotálamo anterior, que estimulam a secreção do ADH, e este aumenta a reabsorção de água nos túbulos coletores renais. Esse mecanismo também ativa o centro da sede, aumentando a ingestão hídrica. Em contrapartida, sob condições fisiológicas, se o valor de Posm diminuir para menos de 280 mOsm/kg, ocorre supressão da secreção do ADH, cujos níveis podem se tornar indetectáveis, propiciando aumento da excreção renal de água livre e surgimento de urina diluída entre 45 e 100 mOsm/kg.

Estímulos não osmóticos, como barorregulação, reflexo nasofaringiano, estímulo nauseoso, mediadores químicos e fatores ambientais também têm significativos papéis na regulação da secreção de ADH. O mecanismo da barorregulação é menos sensível do que o de osmorregulação, sendo estimulado quando há uma queda de 8 a 10% no volume sanguíneo ou reduções agudas superiores a 5 a 10% na pressão arterial.

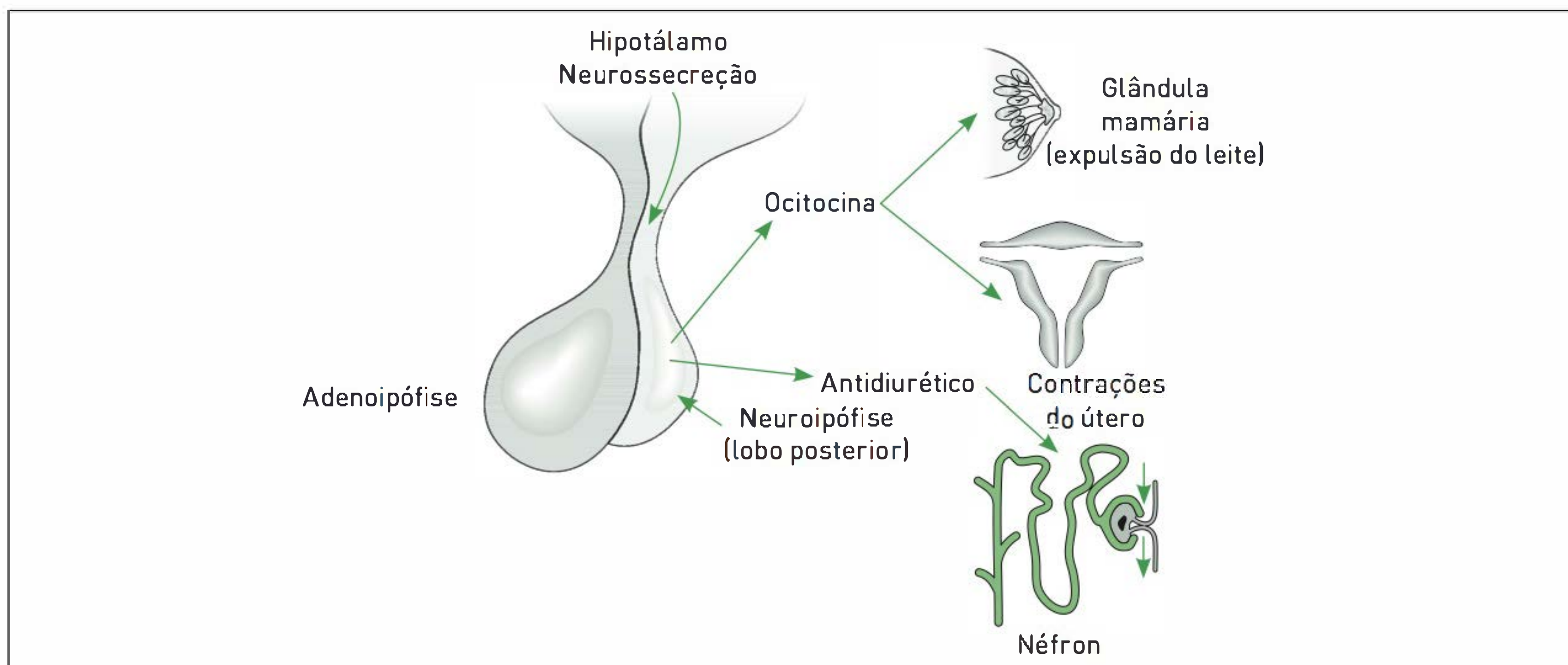


FIGURA 33.1

Esquema de produção do hormônio antidiurético (ADH).

O ADH regula a diurese por meio da reabsorção de água nos ductos coletores. A interação entre o hormônio e os receptores da vasopressina ativa proteínas que desencadeiam o processo de translocação dos canais de água da aquaporina para a membrana apical da célula e um consequente aumento da permeabilidade à água. A presença desses canais permite o fluxo de água do lúmen hipotônico para o interstício hipertônico do néfron.

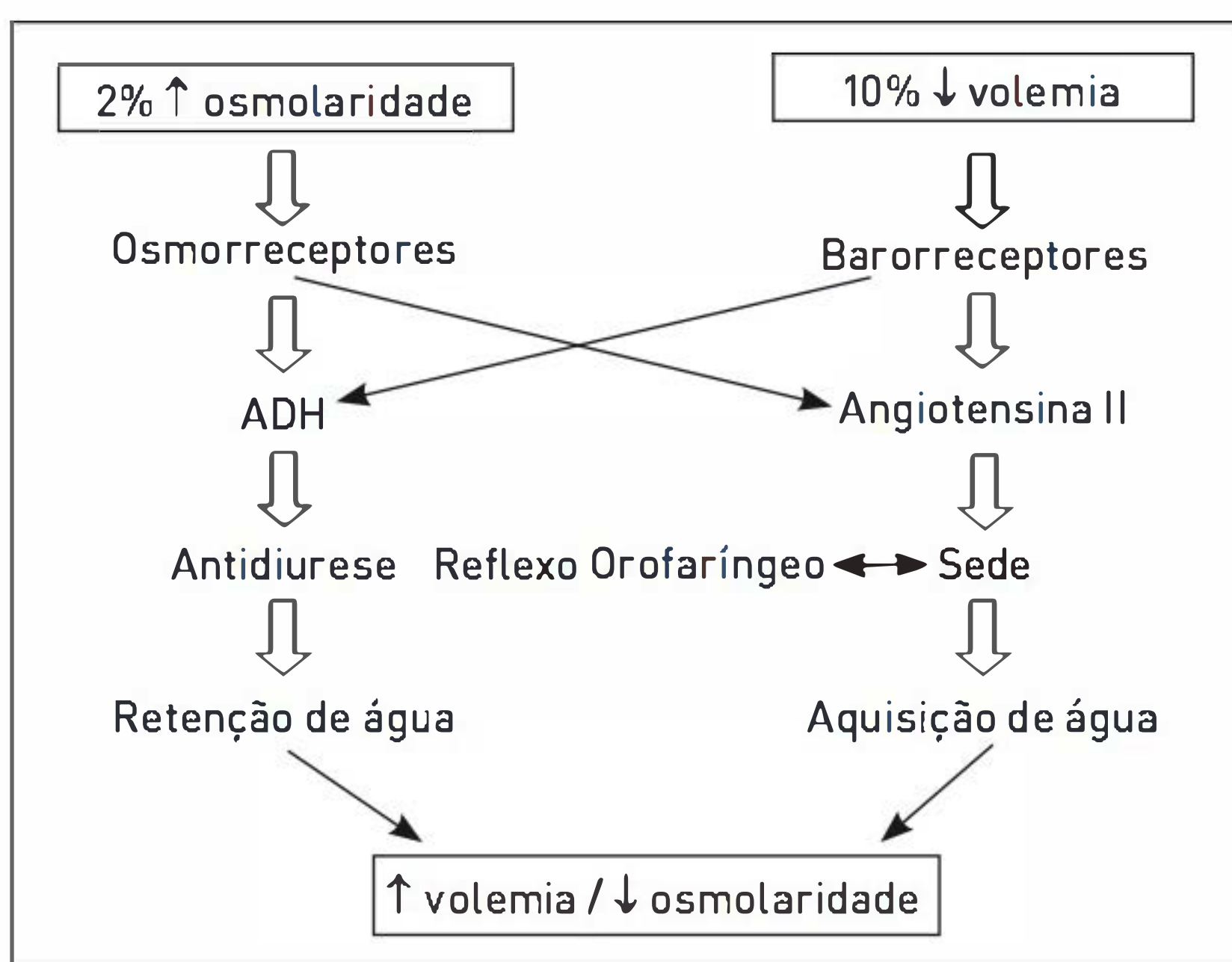


FIGURA 33.2

Principais mecanismos envolvidos no controle da síntese e da secreção de ADH. A interação entre os estímulos de osmorreceptores, barorreceptores, sistema renina-angiotensina-aldosterona, além dos mecanismos da sede e do reflexo orofaríngeo, permitem a manutenção do equilíbrio hidreletrolítico e da osmolalidade plasmática constante.

PATOGÊNESE

A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) é uma doença em que a excreção de água é parcialmente prejudicada em função da incapacidade de suprimir a secreção de ADH. Em alguns casos, o volume de urina por dia não excede 1 L, apesar da ingestão de água estar muito acima desse valor. A retenção de líquido resultante causa a hiponatremia encontrada na síndrome (Fig. 33.3).

Deve haver suspeita de SIADH em qualquer paciente com hiponatremia, hipo-osmolalidade sérica, osmolalidade urinária acima de 100 mOsm/kg, concentração de sódio urinário geralmente acima de 40 mEq/L, equilíbrio acidobásico e potássio normais e frequentemente baixa concentração de ácido úrico plasmático.

A regulação do ADH está prejudicada na SIADH, e os estudos iniciais sugerem que a secreção de ADH ocorre de forma independente da osmolalidade plasmática. Embora essa situação seja verdadeira em cerca de um terço dos pacientes com SIADH, nos outros, a secreção de ADH é totalmente suprimida, resultando em urina diluída, mas também em um sódio sérico abaixo do normal.

Vários tipos de SIADH têm sido descritos (Fig. 33.4), tais como os seguintes:

Tipo A: caracterizada pela secreção errática de ADH, que varia muito e sem relação com a osmolalidade plasmática. Níveis séricos de ADH estão frequentemente acima dos necessários para máxima antidiurese, por isso a osmolalidade urinária é geralmente muito alta.

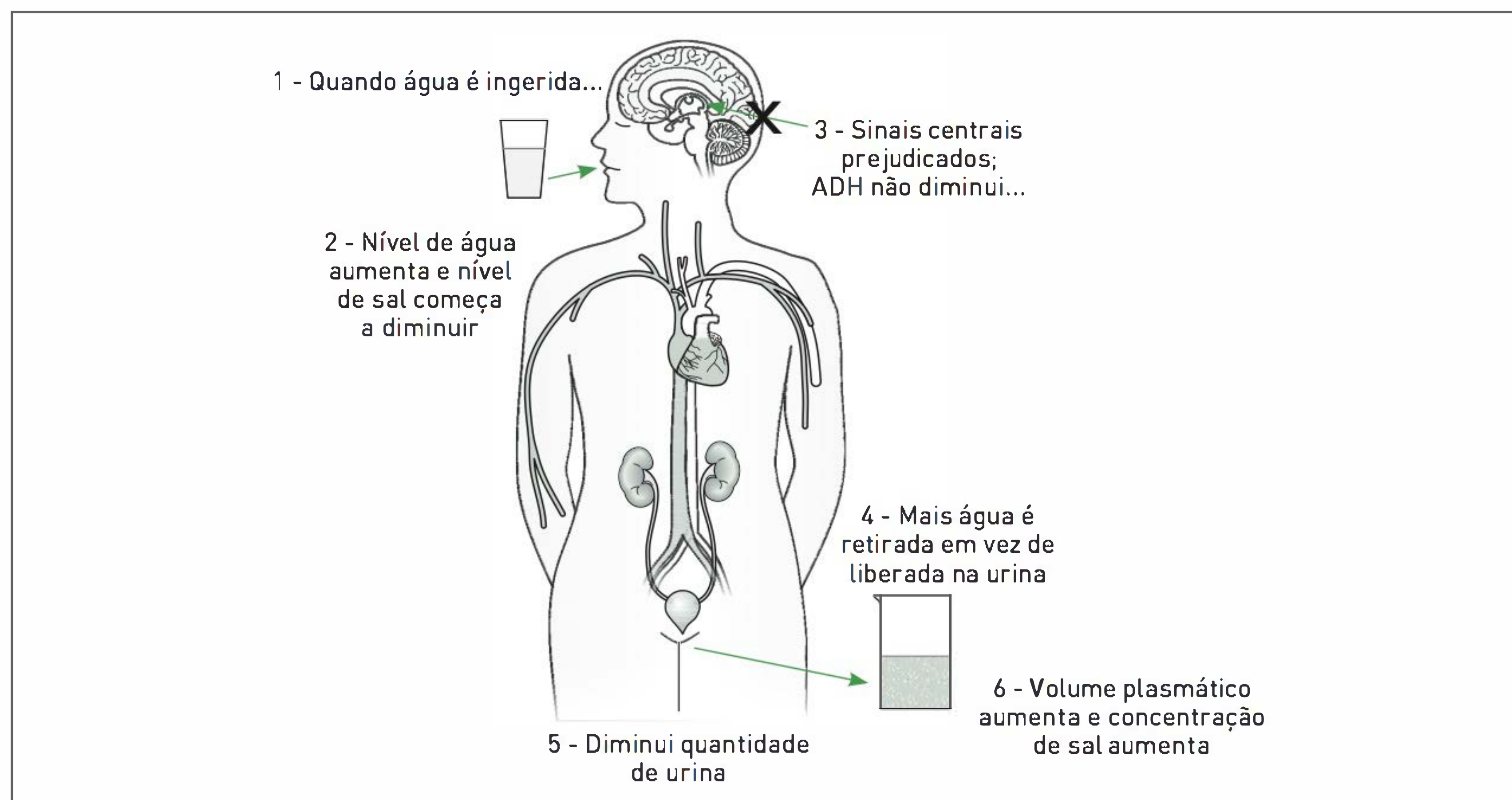


FIGURA 33.3

A hiponatremia em SIADH ocorre primeiramente devido à ingesta de água que não é excretada, e o grau com que a excreção de água está prejudicada é determinado pelo nível de secreção do hormônio antidiurético (ADH). Já o nível de retenção de água determina-se tanto pela quantidade de líquidos ingeridos quanto pela gravidade da incapacidade de excretar a água.

Tipo B: caracterizada por um modesto e constante aumento basal de ADH apesar da regulação normal pela osmolalidade plasmática.

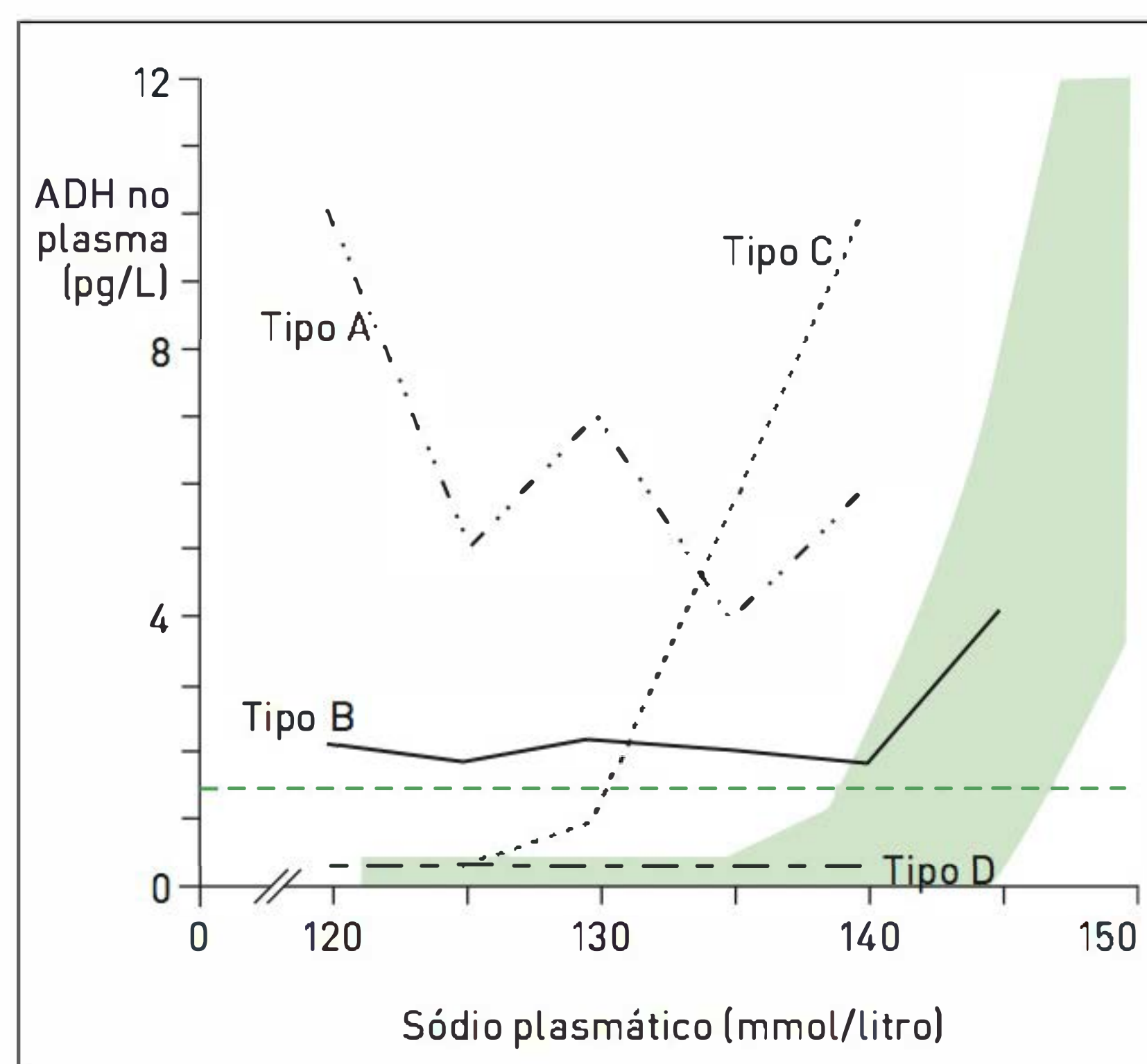


FIGURA 33.4

Modelos de níveis de ADH plasmáticos. A área sombreada representa os valores normais do hormônio antidiurético (ADH).

Tipo C: variante da SIADH em que a concentração sérica de sódio é regulada de forma normal (e estável) em níveis mais baixos, tipicamente entre 125 e 135 mEq/L. A forma é denominada *reset osmostat*.

Tipo D: caracterizada pela osmorregulação normal (secreção de ADH varia apropriadamente com a osmolalidade plasmática), mas a urina é concentrada mesmo se a liberação de ADH estiver suprimida. Um dos possíveis mecanismos para explicação é a mutação das células germinais do receptor da vasopressina, que fariam com que este ficasse constantemente ativo.

Em relação ao débito urinário de pacientes com SIADH, além da persistente secreção de ADH, há outros dois fatores importantes que o determinam:

Excreção de solutos. Em pessoas normais, o débito urinário é primeiramente determinado pela ingesta de água. Mudanças na ingesta de líquidos causam alterações na osmolalidade plasmática reconhecidas pelos osmorreceptores do hipotálamo, que regulam tanto a liberação de ADH quanto o mecanismo da sede. Na SIADH, não há forma direta de responder à ingesta de água, enquanto a liberação de ADH é relativamente fixa. Uma forma indireta de aumentar a excreção de água é consumir em maior quantidade sal e proteínas, uma vez que sais de sódio e potássio, além de ureia, em um contexto de osmolalidade urinária alta que não

pode ser reduzida, passam a ser os mais significativos determinantes do débito urinário.

“Escape” do efeito do ADH. Estudos em animais têm observado que a fase inicial de retenção de água e hiponatremia é seguida por um “escape” parcial da antidiurese. Uma resposta similar parece acontecer em humanos. Esse escape de antidiurese, induzido pelo ADH, parece ser mediado pela diminuição na expressão de aquaporina-2, o canal de água sensível do ADH nos túbulos coletores.

ETIOLOGIA

O risco de ocorrência de SIADH aumenta conforme a idade do paciente e é muito comum nos institucionalizados. A SIADH corresponde a um índice de 14 a 40% dos casos de hiponatremia e é a causa mais frequente de hiponatremia normovolêmica, bem como o fator etiológico mais comum de hiponatremia em pacientes hospitalizados. Entre os grupos de causas mais comuns estão os seguintes:

Doenças do SNC. Qualquer doença do SNC, incluindo acidente vascular encefálico, hemorragias, infecções, trauma e psicose, podem aumentar as chances de incidência de SIADH. A hiponatremia associada a sangramento intracraniano e outros eventos neurológicos graves pode ser parcialmente explicada pela presença de SIADH, pois pode haver também síndrome perdedora de sal. Essa síndrome é caracterizada por elevada concentração de sódio na urina, causada pela alteração na reabsorção de sódio tubular, mediada pela liberação de um hormônio natriurético, talvez um peptídeo originado no SNC, com consequente hiponatremia e perda de volume. Os níveis séricos de ácido úrico em geral estão normais na síndrome perdedora de sal, de origem cerebral. A hipovolemia, traduzida por hipotensão ou desidratação, seria a única manifestação clínica que distinguiria essa síndrome da SIADH (Tab. 33.1). O tratamento varia de acordo com cada situação.

Tumores. As neoplasias são a causa mais comum de SIADH. As mais prevalentes são carcinoma pulmonar de pequenas células em 15% dos casos, cânceres de cabeça e pescoço, bem como carcinomas de mama, pâncreas, estômago, ureter, próstata, bexiga, nasofaringe e duodeno, linfomas, leucemias, timoma, neuroblastoma tímico, neuroblastoma olfatório, sarcoma de Ewing, mesotelioma, teratoma ovariano imaturo e melanoma (Fig. 33.5).

Drogas. Certas drogas podem aumentar a liberação de ADH. Entre elas estão: clorpropamida, carbamazepina, oxcarbazepina, ciclofosfamida, fluoxetina, sertralina,

vincristina, cisplatina, tioridazina, haloperidol, amitriptilina, inibidores da monoaminoxidase, bromocriptina, amiodarona, ciprofloxacino e *ecstasy*.

Administração hormonal. Uso exógeno de ADH para controle de sangramento gastrointestinal, DDAVP para tratar diabetes insípido central, ocitocina para induzir trabalho de parto colaboram para causar SIADH.

Grandes cirurgias. Cirurgias torácicas e abdominais de grande porte são associadas à hipersecreção de ADH, uma resposta que é provavelmente mediada por aferências dolorosas. A hiponatremia também é uma complicação tardia de cirurgia transesfenoidal da hipófise, ocorrendo em 21 a 35% dos casos. Embora a deficiência de cortisol possa contribuir, a principal causa é a secreção inapropriada de ADH pela hipófise posterior lesada.

Doenças pulmonares. Pneumonia (viral, bacteriana, tuberculosa) pode causar SIADH, embora o mecanismo não seja totalmente conhecido. Uma resposta similar pode ser observada em pacientes com asma, atelectasias, insuficiência ventilatória aguda e pneumotórax.

Infecção pelo HIV. Essa infecção é uma causa comum de hiponatremia. Ela pode ocorrer devido a depleção de volume, insuficiência suprarrenal ou SIADH secundária a *Pneumocystis carinii* ou outros organismos, infecções do SNC e muitas outras doenças neoplásicas.

SIADH hereditária. A SIADH hereditária pode resultar de uma doença genética causadora de antidiurese, sendo denominada síndrome nefrogênica da antidiurese inapropriada. Análises de casos evidenciaram mutação

TABELA 33.1 Diagnóstico diferencial entre síndrome cerebral perdedora de sódio e síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético

	SCPS	SIADH
Ganho de peso	-	++
Depleção de volume	+	-
Hiponatremia	++	+
Natriúria	+++	+/-
Fluxo urinário	++	-
Níveis de ADH	-	++
Aldosterona	-	+/-
Atividade renina	-	-
Teste da furosemida: sódio	-	++

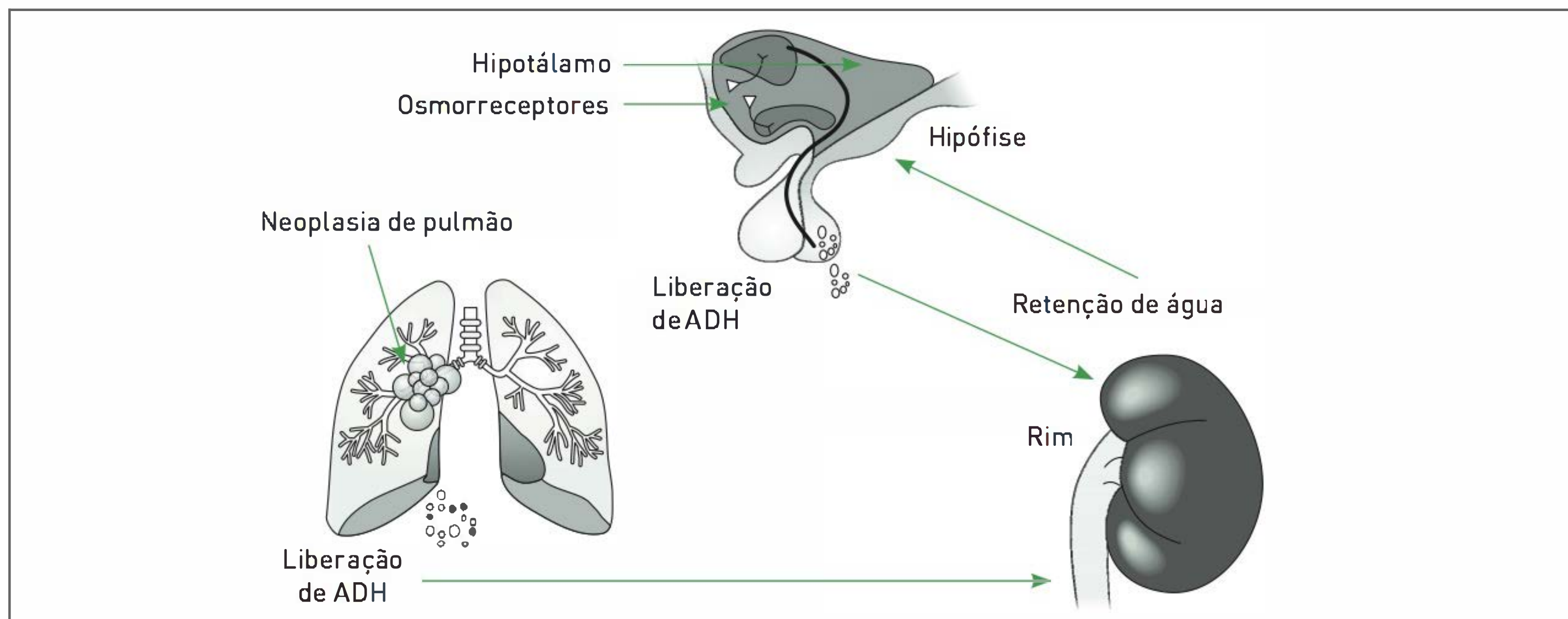


FIGURA 33.5

Carcinoma pulmonar de pequenas células e síndrome da secreção inapropriada do hormônio diurético.

no receptor V2 responsável pela antidiurese para ADH, resultando em persistente ativação.

Idiopático. Alguns pacientes apresentam SIADH sem causa conhecida. Em alguns casos, a verdadeira razão ainda pode ser um tumor desconhecido ou arterite de células gigantes em pacientes idosos.

DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos estão resumidos no Quadro 33.1.

A osmolalidade plasmática deve ser medida para excluir o diagnóstico de pseudo-hiponatremia, um artefato de laboratório que ocorre sempre que níveis de lipídeos ou proteínas estão elevados.

A hiponatremia hipertônica (ou translocacional) ocorre quando solutos osmoticamente ativos (glicose e manitol) desviam água para fora das células. Para cada aumento de 100 mg/dL de glicose sérica, o sódio sérico diminui 1,6 a 2,4 mmol/L.

Para realizar o diagnóstico de SIADH, a osmolalidade urinária deve exceder 100 mOsm/kg quando a osmolalidade plasmática efetiva é baixa. A presença de euvolemia clínica é considerada essencial.

Hipouricemia, baixos níveis de ureia sanguínea e sódio urinário menor do que 40 mmol/L em pacientes com hiponatremia sugerem SIADH, mas não são dados que confirmam o diagnóstico.

Quando há incerteza em relação ao diagnóstico, diminuição do volume extracelular pode ser excluído pela infusão de 2 L de solução salina 0,9% em 24 a 48 horas. Mesmo que a solução salina 0,9% não seja o tratamento preferido em casos de SIADH, essa medida em

geral é segura quando a osmolalidade urinária de base é menor do que 500 mOsm/kg de água. A correção da hiponatremia nessa situação sugere depleção de volume extracelular.

TRATAMENTO

O único tratamento definitivo para a SIADH é a eliminação da causa. Muitos casos ocorrem devido à doença

QUADRO 33.1 Critérios essenciais e suplementares para o diagnóstico da síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)

Essencial

- Osmolalidade plasmática abaixo de 270 mosmol/kg
- Concentração urinária inapropriada (> 100 mosmol/kg)
- Euvolemia clínica (ausência de edemia, hipotensão ortostática ou desidratação)
- Ausência de doença suprarrenal, tireoideana, pituitária, insuficiência renal ou uso de diuréticos.

Suplementar

- ADH plasmático inapropriadamente aumentado em relação à osmolalidade plasmática.
- Correção da concentração de sódio pouco significativa com expansão de volume e melhora após restrição hídrica.
- Teste com sobrecarga de água (incapacidade para excretar mais de 90% de 20ml/kg de água em 4 horas e/ou falência em diluir a osmolalidade urinária abaixo de 100 mOsmol/kg)
- Teste de Furosemida: infusão de 20 mg EV de furosemida e medir a natremia antes e após 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas.

neoplásica, que se resolve com tratamento específico, e muitos outros, à medicações que devem ter administração interrompida.

■ Tratamento da hiponatremia

O tratamento é realizado conforme o grau de hiponatremia e a presença ou a ausência de sintomas. Também é importante considerar, para a determinação do tratamento, que, embora a excreção de água esteja prejudicada, a capacidade de manipulação do sódio está intacta, uma vez que não há anormalidade nos mecanismos de regulação de volume, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona ou peptídeo natriurético atrial.

Hiponatremia sintomática aguda

Para pacientes com sintomas graves de hiponatremia que se desenvolvem em 48 horas, a instituição de um tratamento mais rápido pode ser segura. O ideal é aumentar o nível sérico de sódio de 1 a 2 mmol/L por hora por meio da infusão de solução salina 3%.

Muitos especialistas recomendam uso concomitante de furosemida, embora outros a recomendem apenas quando há expansão do volume extracelular.

O fluxograma para manejo de paciente com hiponatremia pode ser visto na Figura 33.6.

A taxa de correção, nas primeiras 24 horas, deve ser menor do que 8 a 10 mEq/L e menor do que 18 a 25 mEq/L em 48 horas mesmo quando a hiponatremia é aguda. Uma taxa inicial de correção de 2 a 4 mEq/L nas primeiras 2 a 4 horas pode ser benéfica em pacientes com sintomas mais graves (p. ex., crises convulsivas).

Hiponatremia crônica ou de duração incerta

Muitos casos de hiponatremia que ocorrem em pacientes hospitalizados são crônicos e minimamente sintomáticos.

O tratamento da hiponatremia com duração incerta e sintomas ou sinais inespecíficos é particularmente desafiador. Alguns sugerem um alto risco caso os pacientes não sejam tratados de forma rápida, outros ponderam que a correção agressiva aumenta a morbimortalidade.

Pacientes com hiponatremia crônica têm risco de desenvolver desmielinização osmótica se os níveis de sódio são corrigidos em uma taxa maior de 12 mmol/L em 24 horas. Nessa condição, pode haver mielinólise pontina e extrapontina, que se manifesta com letargia e alterações comportamentais, disartria, quadriparesia espástica e paralisia pseudobulbar.

Considerando riscos e necessidade de tratamento, recomenda-se correção de aumento do nível de sódio

de 0,5 a 1,0 mmol/h, usando infusão de solução salina. Deve-se realizar correção máxima de 8 mmol/L em um período de 24 horas e 18 mmol/L em 48 horas.

Pacientes assintomáticos com hiponatremia crônica apresentam baixo risco de sequelas neurológicas, mas um risco bem descrito de desmielinização osmótica com correção rápida. Nestes, o tratamento é direcionado para uma correção muito gradual.

A restrição de fluidos, estimada com base nos níveis de eletrólitos plasmáticos e urinários, é a base do tratamento para esses pacientes. A ingesta de proteínas e sais na dieta deve ser estimulada.

■ Medidas utilizadas em casos de SIADH

- Restrição de água: é a principal ação a ser tomada para tratamento de pacientes com hiponatremia assintomática e SIADH crônica devido a neoplasias.
- Aumento da ingesta de sais e proteínas e administração de sal: ambas as medidas são utilizadas em casos de SIADH com hiponatremia grave, sintomática ou resistente.
- Sal mais diurético de alça: o efeito da solução salina hipertônica pode ser aumentado se esta for com uma droga que reduz a osmolalidade urinária e aumenta a excreção de água por diminuir a responsividade renal ao ADH. Os diuréticos de alça, como a furosemida, são mais frequentemente usados nessa situação.
- Antagonistas do receptor de vasopressina: os receptores V2 primeiramente mediam a resposta antidiurética, enquanto os V1a e V1b causam vasoconstrição e mediam a liberação de adrenocorticotrofina, respectivamente. Os antagonistas dos receptores de vasopressina produzem diurese seletiva sem afetar excreção de sódio e potássio. A sede aumenta significativamente nesses pacientes, o que pode limitar a elevação dos níveis de sódio sérico. Conivaptan é a única formulação aprovada para uso nesses casos.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão realizou biópsia da lesão, evidenciando carcinoma pulmonar de pequenas células. Aparentemente, ele apresentava hiponatremia crônica atribuída à SIADH, e não foram constatados sintomas neurológicos.

O tratamento da doença de base, no caso, a neoplasia pulmonar, é o meio definitivo de corrigir a hiponatremia. Caso não haja sintomas neurológicos a correção gradual é apropriada e deve envolver a ingestão adequada de so-

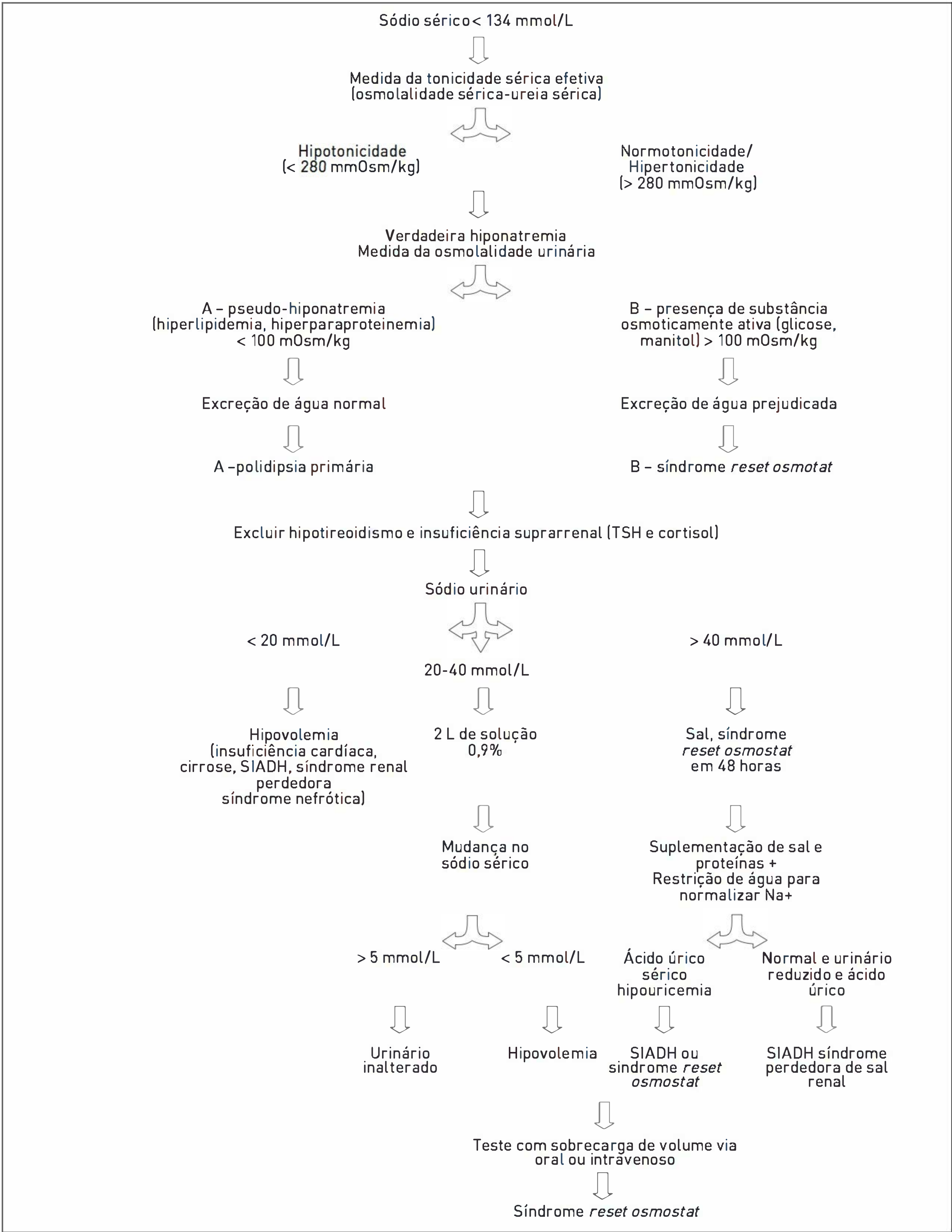


FIGURA 33.6

Fluxograma para manejo de paciente com hiponatremia.

lutos (incluindo sais e proteínas) e a restrição de fluidos, iniciando com 500 mL por dia de água.

Nesse caso, inicialmente foram tomadas as medidas para correção da hiponatremia enquanto se aguardavam os demais exames de estadiamento. O paciente foi submetido à ressecção de sua neoplasia e gradualmente apresentou melhora clínica. Ele recebeu alta com nível de sódio de 136 mmol/L.

LEITURAS RECOMENDADAS

Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol.* 2009;29(3):239-56.

Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2064-72.

Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? *NDT Plus.* 2009;2 Suppl 3:iii5-iii11.

Musch W, Decaux G. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin. J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1175-84.

Naves LA, Vilar L, Costa ACF, Domingues L, Casulari LA. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(4):467-81.

O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatremia: foreword. *NDT Plus.* 2009;2 Suppl 3:iii1-iii4.

Acromegalia

Lenise Valler

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 44 anos, branco, procura atendimento médico por sentir dor de ouvido e dor de cabeça há oito meses. Relata otalgia bilateral, há cerca de oito meses a um ano, associada à cefaleia holocraniana mais intensa na região frontal. Não apresenta outras queixas inicialmente, mas, com os achados de ectoscopia, ao ser interrogado, afirma que seu rosto está aumentando, com crescimento de nariz e orelhas. Ele relata também haver percebido a necessidade de substituir os sapatos por números maiores e um aumento de aproximadamente 5 kg no último ano. Ao realizar exame, constatou-se que o paciente apresenta bom estado geral, hidratação, face com aspecto grosseiro, hipertricose nasal e auricular. A tireoide está difusamente aumentada, e a voz é grave e rouca. A ausculta com ritmo cardíaco está irregular e sem sopros, a frequência cardíaca é de 90 bpm e a pressão arterial de 160/100 mmHg. Não há particularidades no exame abdominal. Mãos e pés apresentam aspecto grosseiro e úmido.

Outras informações sobre o paciente são as seguintes:

Peso: 92,1 kg; altura: 1,78 m; índice de massa corporal (IMC): 29,06 kg/m².

Exames iniciais: glicemia: 103 mg/dL; tiroxina livre (T4L): 1,1 µg/dL; hormônio tireoestimulante (TSH): 2,3 µU/L; prolactina (PRL): 9 ng/mL; insulina: 42 µU/mL.

Fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1): 529 ng/mL (o valor de referência para a idade do paciente é de 37 a 390).

DEFINIÇÃO

A acromegalia resulta da hipersecreção persistente do hormônio de crescimento (GH). O excesso de GH estimula secreção hepática do fator de crescimento insulina-like-I (IGF-I), que causa a maioria das manifestações clínicas da doença.

SINAIS E SINTOMAS

As características clínicas da acromegalia são atribuídas às altas concentrações tanto de GH quanto de IGF-I.

Os efeitos somáticos incluem a estimulação do crescimento de muitos tecidos, como a pele, o tecido conectivo, as cartilagens, os ossos, as vísceras e os tecidos epiteliais.

Os efeitos metabólicos são a retenção de nitrogênio, o antagonismo da insulina e a lipólise.

Além disso, os adenomas somatotróficos por si só podem causar sintomas locais como cefaleia, defeitos de campo visual (geralmente hemianopsia bitemporal) e paresias cranianas.

Em geral, cerca de 60% dos pacientes eventualmente apresentam cefaleia, e 10%, sintomas visuais.

O início da acromegalia é insidioso, e a progressão da doença é muito lenta. O intervalo entre o início dos sintomas até o diagnóstico é de aproximadamente 12 anos.

A seguir, são apresentados os sintomas da acromegalia:

- **Supercrescimento acral.** Todos os pacientes com acromegalia têm supercrescimento acral e de tecidos moles embora a extensão do hipercrescimento varie.

As características desse supercrescimento incluem aumento mandibular (macrognatia) e aumento de mãos e pés, que resultam em aumento do tamanho dos sapatos e das luvas e necessidade de ajuste de anéis.

- **A face passa a apresentar um aspecto grosseiro**, com aumento do nariz e dos ossos frontais, bem como da mandíbula, e os dentes separam-se (Fig. 34.1).
- **Supercrescimento articular.** Tecido sinovial e cartilagens aumentam, causando artropatia dos joelhos, tornozelos, quadril, vértebras e outras articulações. Sintomas articulares são comuns na apresentação da doença, e lombalgia e cifose são frequentes. Também pode haver dor lombar ocasionada por osteoporose, a qual ocorre por excesso de GH ou insuficiência gonadal devido ao aumento hipofisário.
- **Densidade óssea.** A densidade óssea pode aumentar nas vértebras e no quadril de mulheres, mas não ocorre se estas apresentam deficiência de estrógeno.
- **Efeitos metabólicos.** A acromegalia é associada a hiperinsulinismo, resistência à insulina, diabetes, em 10 a 15% dos casos, e tolerância à glicose diminuída, em mais de 50% dos pacientes. Alguns deles têm hipertrigliceridemia ou hipercalcúria.
- **Doença cardiovascular.** Entre as anormalidades cardiovasculares, estão hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículos e miocardiopatia. A manifestação mais comum é a hipertrofia biventricular, que se desenvolve independentemente da hipertensão e se manifesta precocemente durante a doença.

A miocardiopatia é caracterizada por disfunção diastólica e arritmias. Essas alterações ocorrem tanto devido à hipertensão (presente em 43% dos pacientes) quanto à acromegalia em si. A redução da secreção do GH melhora

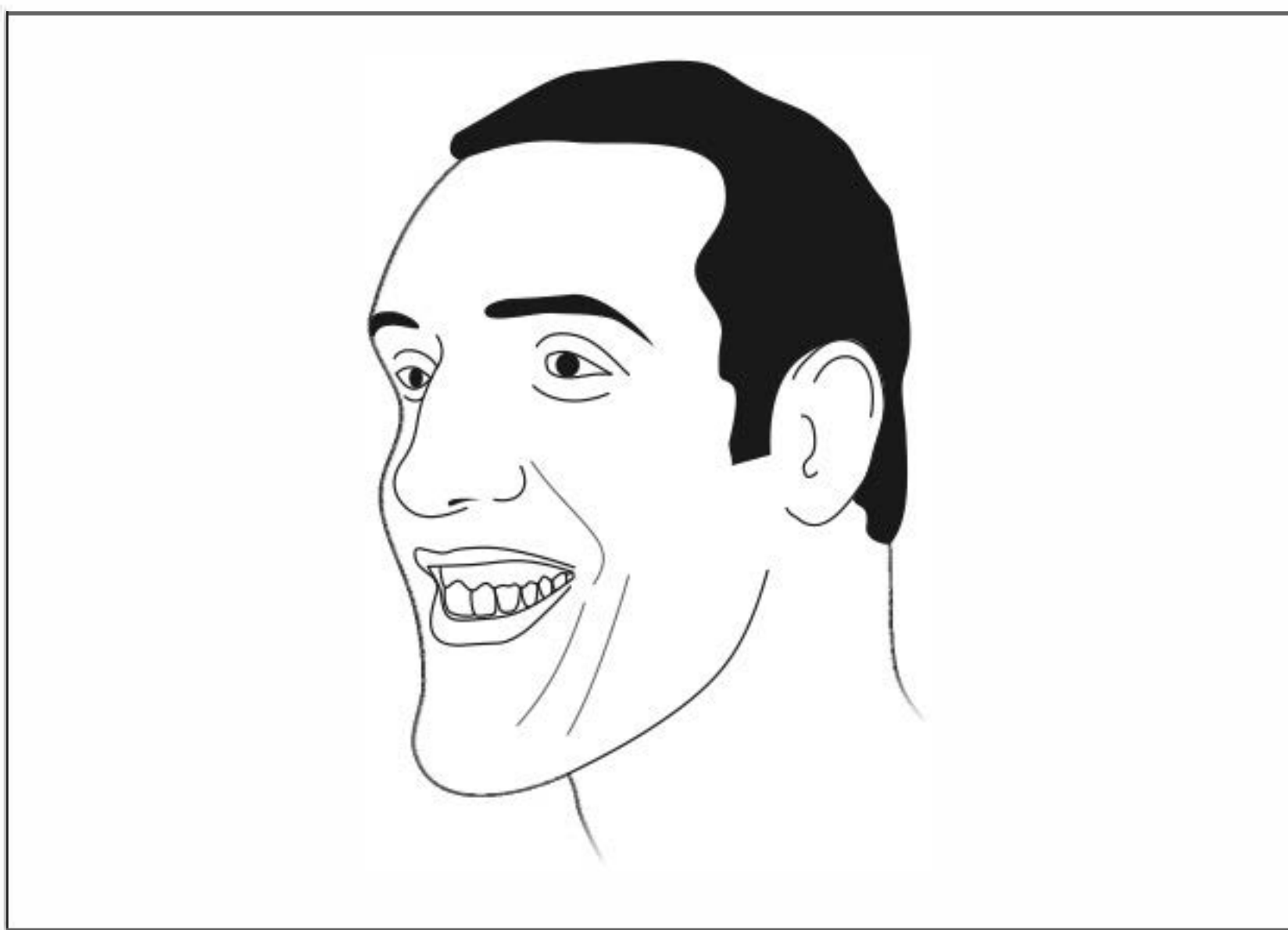


FIGURA 34.1

Homem com acromegalia evidenciando mudanças faciais, como aumento mandibular, nasal e dos ossos frontais, além de características grosseiras.

Fonte: Adaptada de Forbes e Jackson.¹

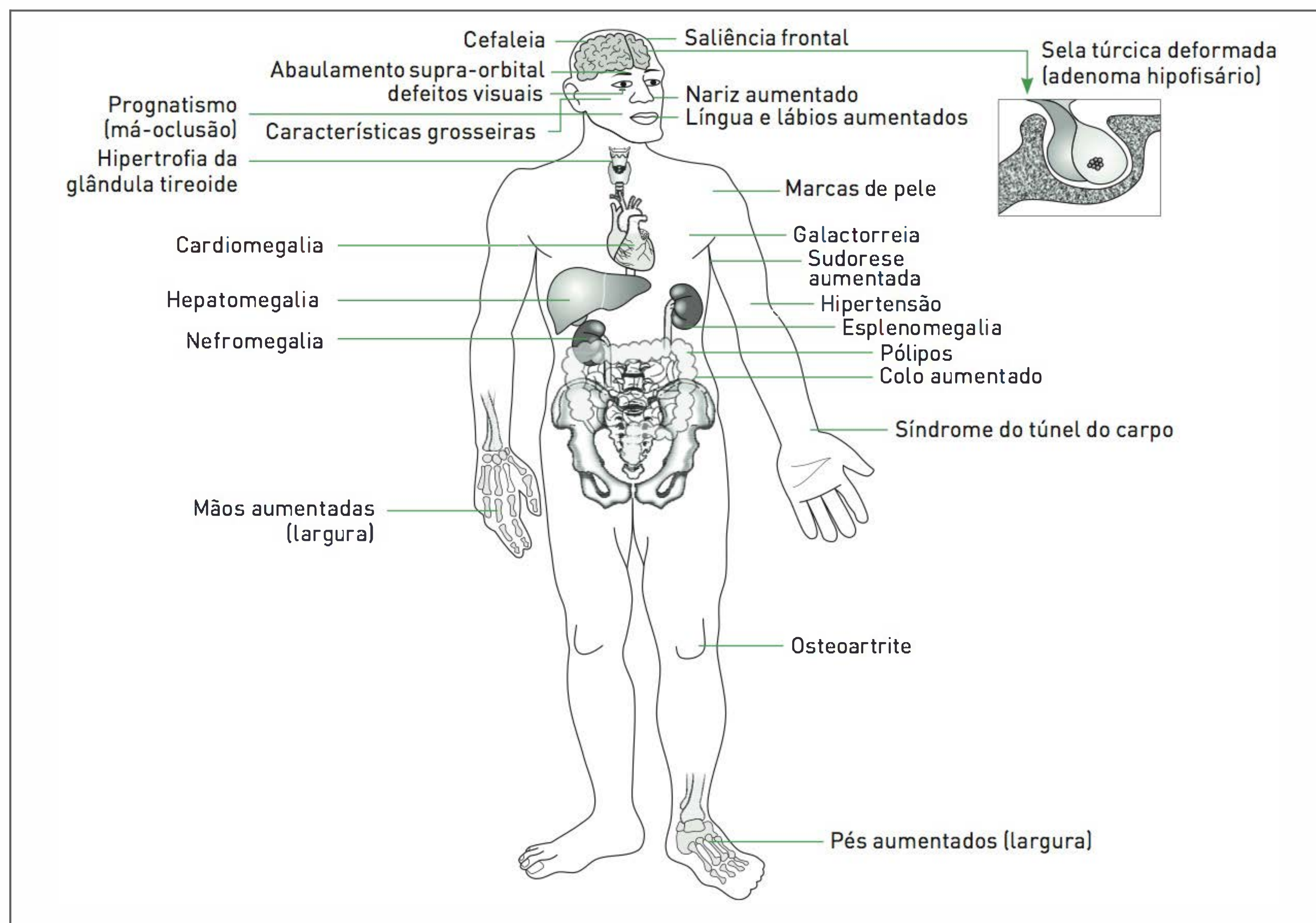
algumas das anormalidades cardíacas. Entre os pacientes com acromegalia, 3 a 10% apresentam insuficiência cardíaca. Um aumento da prevalência de doença valvar cardíaca também tem sido relatado. É esperado que 30% dos pacientes com acromegalia apresentem regurgitação aórtica, e 5%, regurgitação mitral.

- **Funções sexuais.** Os macroadenomas podem causar diminuição da secreção de outros hormônios hipofisários, mais comumente das gonadotrofinas. Em muitas mulheres com acromegalia, há disfunção menstrual, com ou sem galactorreia.
- **A hiperprolactinemia** ocorre em 30% dos pacientes.
- **Cabelo e pele.** Há adelgaçamento da pele e o cabelo se torna quebradiço nesses pacientes. Hiperidrose é de incidência comum. O cabelo dos pacientes cresce mais rapidamente, o crescimento do cabelo aumenta e alguns podem ter hirsutismo.
- **Outras manifestações.** Podem manifestar-se macroglossia e apneia do sono, agravamento da voz, parestesias das mãos, síndrome do túnel do carpo, neuropatia periférica sensitivo-motora simétrica.
- **Neoplasia de colo.** Na neoplasia de colo, ocorre aumento do risco de pólipos colônicos e câncer. No caso de ocorrência de outras neoplasias, em adição ao risco de câncer de colo, a acromegalia pode ser associada a outros tumores. Em homens, há aumento de tumores, como adenocarcinoma de estômago, esôfago e melanoma. Também há aumento de leiomiomas uterinos em mulheres.
- **Órgãos como tireoide, coração, fígado, rins e próstata podem aumentar (Fig. 34.2).**
- **Fadiga.** Este pode ser um sintoma proeminente. Pode manifestar-se devido ao distúrbio do sono, à disfunção cardiovascular, à neuropatia, ao hipogonadismo, à hiperglicemia ou à combinação desses fatores.
- **Hiperfosfatemia.** Cerca de 70% dos pacientes apresentam essa alteração.

PATOGÊNESE

O GH é produzido pela glândula hipófise de forma pulsátil, com níveis maiores durante o sono (Fig. 34.3). Pessoas normais têm níveis baixos na maior parte do dia. Outros fatores responsáveis pelo controle da secreção de GH incluem o hormônio liberador de GH (GHRH), a somatostatina e o fator de crescimento insulina-like I (IGf-I) (Fig. 34.4). Em pacientes com acromegalia, o aumento na frequência dos pulsos resulta em altos níveis de GH.

As síndromes familiares associadas à hipersecreção de GH são neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (tumores hipofisários, pancreáticos e de paratireoide), síndrome de McCune-Albright (aparência clínica com pigmentação

**FIGURA 34.2**

Principais efeitos do aumento do hormônio de crescimento (GH).

cutânea e hipersecreção hipofisária) e complexo de Carney (pigmentação cutânea, mixomatose mucocutânea, mixoma cardíaco, lesões de tireoide e mama e adenomas hipofisários secretores de GH) (Fig. 34.4).

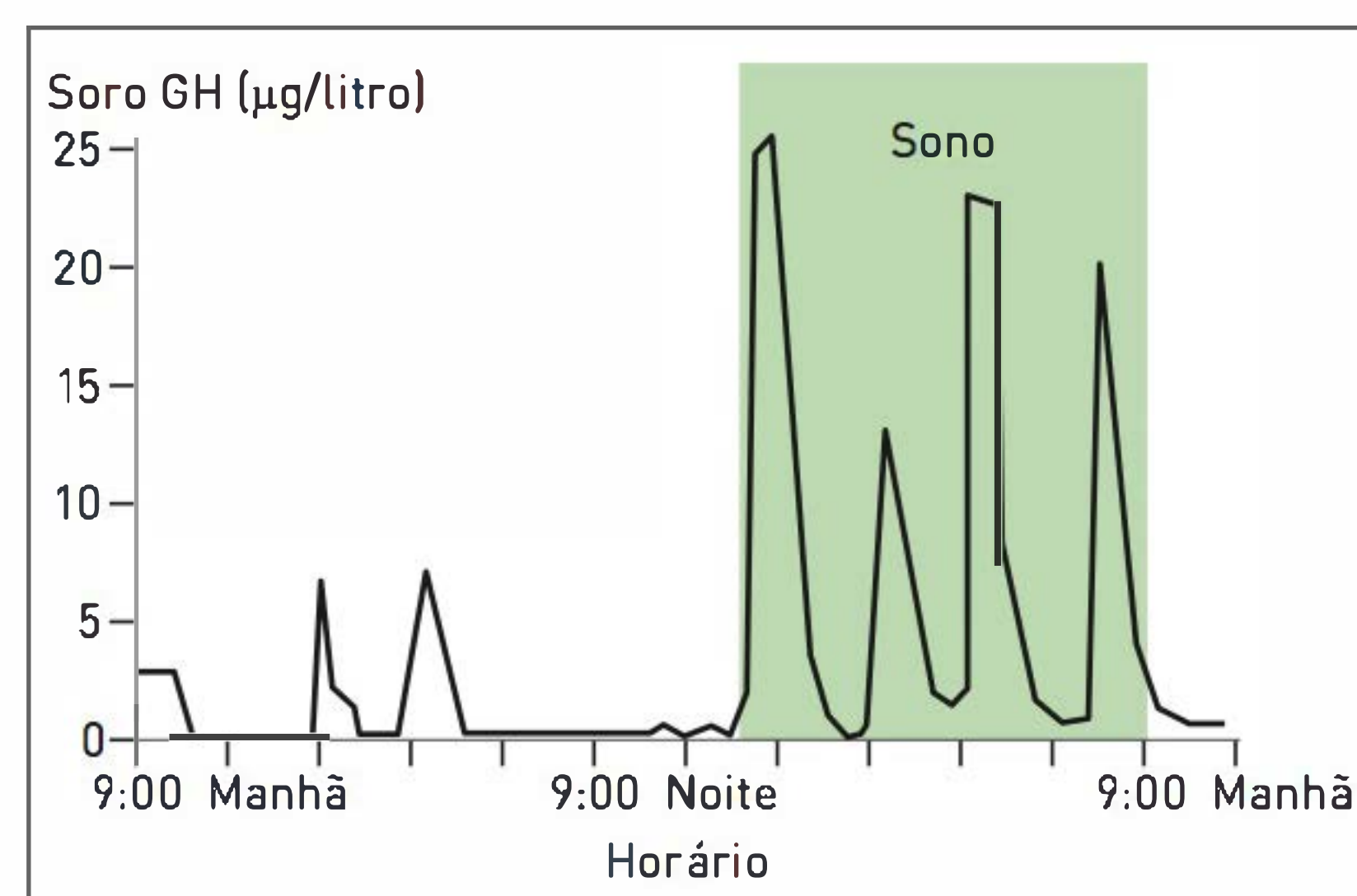
A acromegalia familiar isolada é descrita com perda de heterozigidade no cromossomo 11q13 e recentemente com mutações de baixa penetrância em indivíduos com adenomas hipofisários familiares. Outras causas raras de hipersecreção de GH são tumores pancreáticos e outras lesões centrais (p. ex., hamartoma hipotalâmico, coristoma e ganglioneuroma).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico provável baseia-se nos achados clínicos característicos da doença, sendo a confirmação feita por meio de exames laboratoriais e da avaliação radiológica (Fig. 34.5).

O diagnóstico laboratorial da acromegalia visa à confirmação da produção excessiva de GH, quer por medidas diretas de seus níveis sanguíneos, quer pela dosagem de

fatores circulantes GH-dependentes, em especial pela mensuração dos níveis do IGF-I, também conhecido como somatomedina C.

**FIGURA 34.3**

Níveis do hormônio do crescimento GH conforme horário.

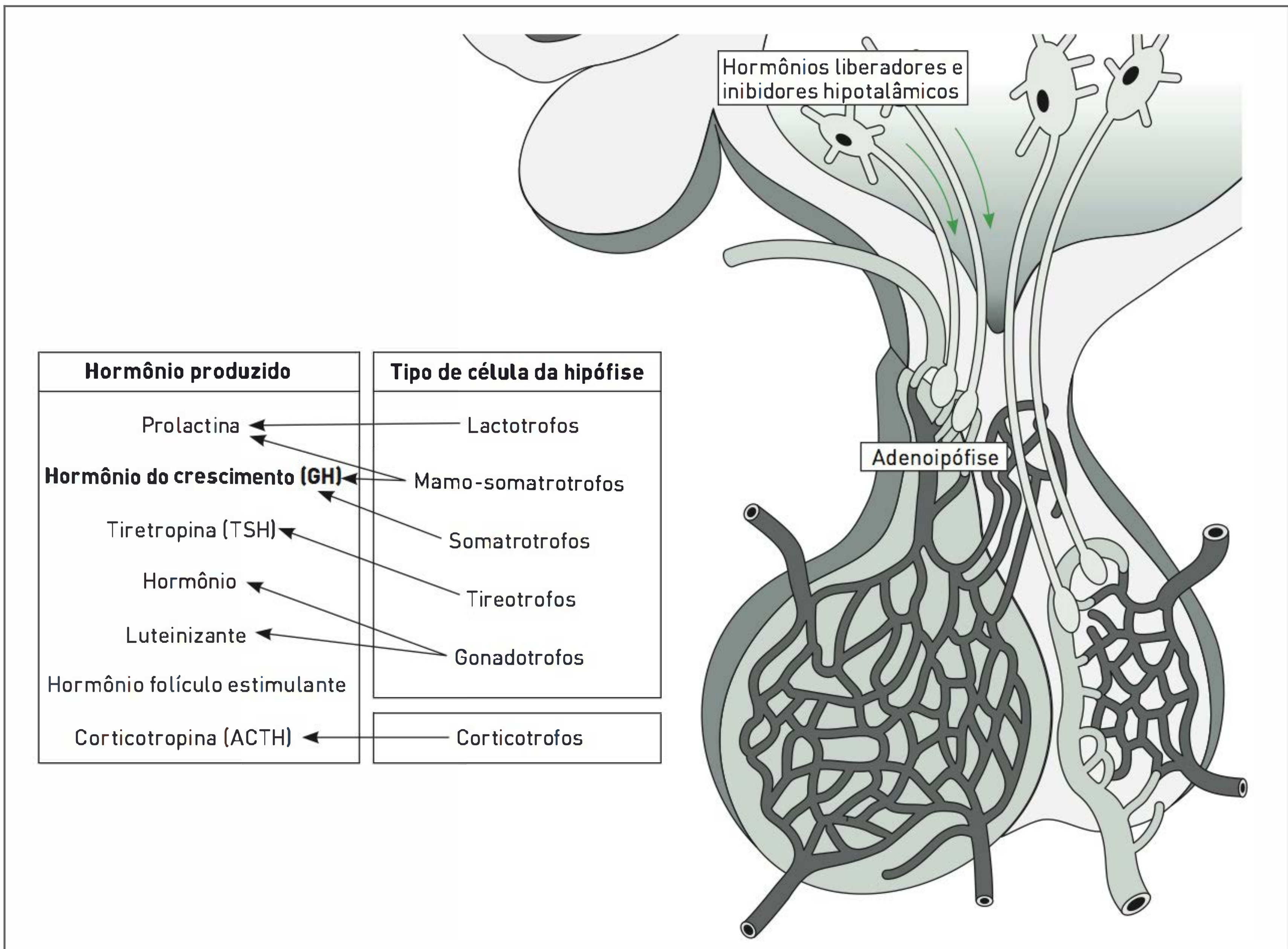


FIGURA 34.4

O controle da secreção de GH é realizado por hormônio liberador de GH (GHRH) e somatostatina, que, através da veia porta, liberam fatores específicos somatotróficos e fator de crescimento insulina-*like*-I (IGF-I).

As dosagens hormonais têm também um papel muito importante no acompanhamento do tratamento dos pacientes, permitindo avaliar o resultado das diferentes modalidades terapêuticas empregadas na acromegalia.

Tanto a concentração de GH quanto a de IGF-I estão maiores em praticamente todos os pacientes com acromegalia.

O aumento de IGF-I sérico em geral é desproporcionalmente maior do que o aumento do GH por duas razões: a secreção do GH é flutuante, e ele estimula a secreção da proteína ligante de IGF-I-3 (IGFBP-3), a maior proteína ligante de IGF-I no sangue.

Uma vez que há suspeita clínica de acromegalia, a próxima etapa a ser seguida é a testagem bioquímica para confirmação do diagnóstico e determinação da causa.

Concentração sérica de IGF-I. Os níveis séricos de IGF-I têm boa relação com os níveis médios de GH secretados durante o dia, estando, portanto, elevados na maioria dos pacientes com acromegalia. No entanto, a relação é

logarítmica em vez de linear, observando-se um platô nas concentrações de IGF-I quando os níveis de GH se elevam acima de 15 a 20 $\mu\text{g/L}$. Os níveis aumentados de IGF-I têm alta especificidade no diagnóstico de acromegalia, pois as situações mais frequentes que cursam com elevação do IGF-I, como gestação e puberdade, em geral não oferecem grandes dificuldades no diagnóstico diferencial. Entretanto, é fundamental o ajuste dos valores de acordo com a idade do paciente para a correta interpretação dos resultados laboratoriais, pois há um declínio dos níveis de IGF-I com o envelhecimento.

Ao contrário do GH, os níveis de IGF-I também não variam de hora em hora de acordo com alimentação, exercícios ou sono.

Após terapia, o objetivo deve ser a normalização dos níveis de IGF-I, novamente de acordo com a idade do paciente. Em geral, sugere-se que o IGF-I seja dosado após quatro semanas da cirurgia, mas alguns autores acreditam que a dosagem inicial possa ser realizada mais precocemente, entre 1 a 3 semanas de pós-operatório. No

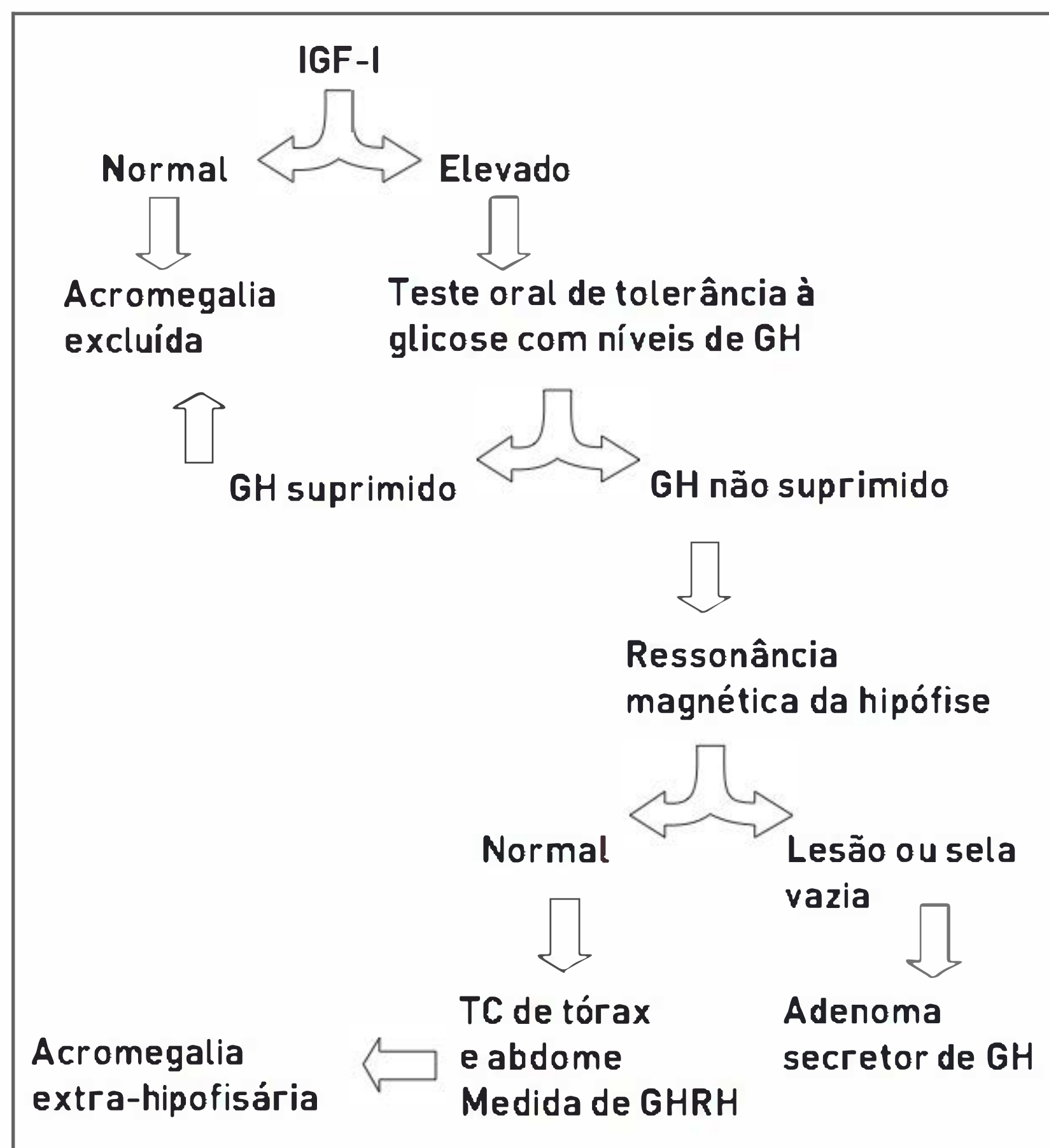


FIGURA 34.5

Algoritmo para o diagnóstico de acromegalia.
TC, tomografia computadorizada.

acompanhamento ao paciente, um aspecto relevante é a observação de eventuais discrepâncias entre os níveis de GH e IGF-I, principalmente com GH normal e IGF-I alto ou, menos comumente, GH alto com IGF-I normal.

Concentração sérica de GH. Essa concentração é indicada para pacientes com valores duvidosos de IGF-I ou para aqueles com altos níveis de IGF-I sérico em que a confirmação bioquímica se faz necessária.

A concentração sérica de GH varia de menos de 0,5 a 1 ng/mL, durante a maior parte do dia, 2 a 5 ng/mL, antes das refeições ou após exercícios, até 20 ou 30 ng/mL à noite ou após exercício intenso. Níveis séricos de GH podem também ser mais altos em pacientes com diabetes melito não controlado, doenças hepáticas e desnutrição.

Todos os pacientes com acromegalia apresentam secreção de GH aumentada. Entretanto, a média de GH sérico frequentemente varia de 2 a 10 ng/mL durante a maioria dos dias, valores que podem ser encontrados em pessoas normais.

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com medida do GH. A determinação dos níveis de GH durante o TOTG é o exame referencial na abordagem laboratorial de acromegalia. O teste tem sido realizado dosando-se os níveis de GH, durante 2 ou 3 horas em intervalos de 30 minutos, após administração de 50 a 100 g de glicose, tendo como

fundamento a supressão da secreção hipofisária de GH que ocorre após sobrecarga de glicose em indivíduos normais. A resposta normal consiste na supressão dos níveis de GH para valores menores do que 2 µg/L (o GH após TOTG é maior do que 2 ng/mL em mais de 85% dos pacientes com acromegalia).

O principal impedimento para a realização desse teste é a presença de diabetes melito associado, por isso recomenda-se a medida da glicemia concomitante.

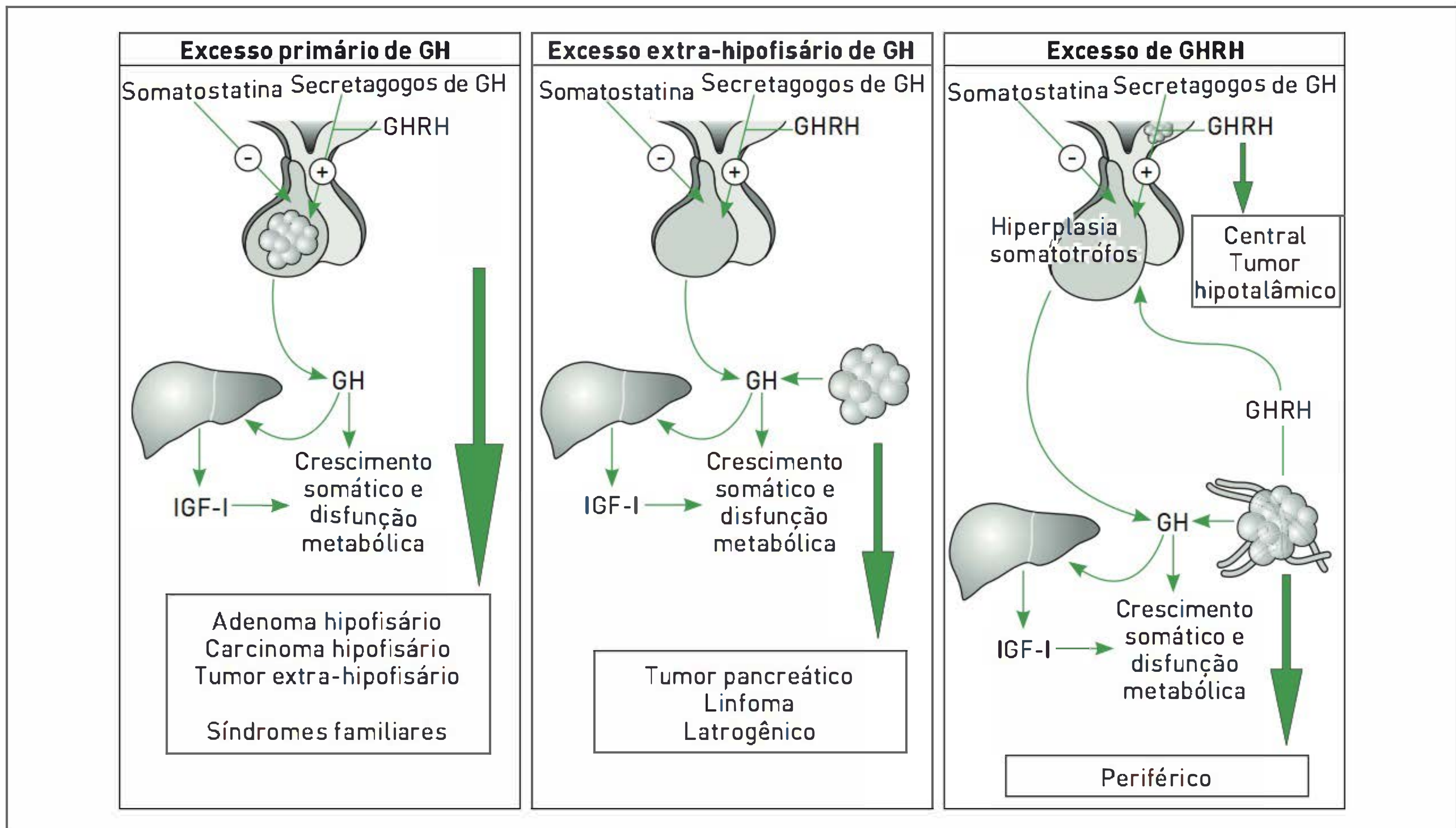
Na acromegalia, os níveis de GH não são suprimidos e, em alguns casos, podem mesmo apresentar uma elevação paradoxal após a sobrecarga de glicose. Entretanto, os valores de corte no TOTG para estabelecer o diagnóstico da acromegalia e para monitorar a doença após o tratamento têm variado consideravelmente desde a introdução dos radioimunoensaios (RIAs) para GH. Quando dosado por ensaio imunorradiométrico (IRMA) ou imunoquimioluminescente, a concentração de GH cai para menos de 0,3 ng/mL após realização de TOTG em pessoas normais. Então, o diagnóstico de acromegalia, atualmente, pode ser feito com métodos mais sensíveis, que permitem melhor discriminação entre os pacientes com e sem a doença.

ETIOLOGIA

Em mais de 95% dos casos, a causa da hipersecreção do GH é um adenoma somatotrófico da hipófise (Fig. 34.6).

Causas de acromegalia

- Excesso primário de GH
 - Adenoma de GH
 - Adenoma misto produtor de GH e prolactina
 - Adenoma mamossomatotrofos
 - Adenoma pluri-hormonal
 - Carcinoma produtor de GH
 - Síndromes familiares (neoplasia endócrina múltipla, acromegalia familiar, síndrome de McCune-Albright, síndrome de Carney)
- Excesso de GH
 - Tumores em células pancreáticas
 - Linfoma
 - Iatrogênico
- Excesso de GHRH
 - Produção ectópica central (< 1%)
 - Hamartoma hipotalâmico, coristoma, ganglioneuroma
 - Produção ectópica periférica (1%)
 - Carcinoma brônquico, tumores pancreáticos, tumores pulmonares de pequenas células, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma

**FIGURA 34.6**

Causas de acromegalia. Na maioria dos casos, é ocasionada devido à produção excessiva de GH ou GHRH. Em casos raros, a doença é associada a síndromes familiares.

Tumores hipofisários com menos de 2 mm de diâmetro podem ser detectados por ressonância magnética, e suas dimensões e extensão anatômica acuradamente identificadas (Fig. 34.7).

Em 75% dos pacientes com adenomas somatotróficos, o tumor é um macroadenoma (tumor de 10 mm ou

mais de diâmetro) e pode haver extensão parasselar ou supraselar.

A ressonância magnética não possibilita a distinção entre tumores funcionantes e não funcionantes. Essa distinção deve ter como base estudos bioquímicos.

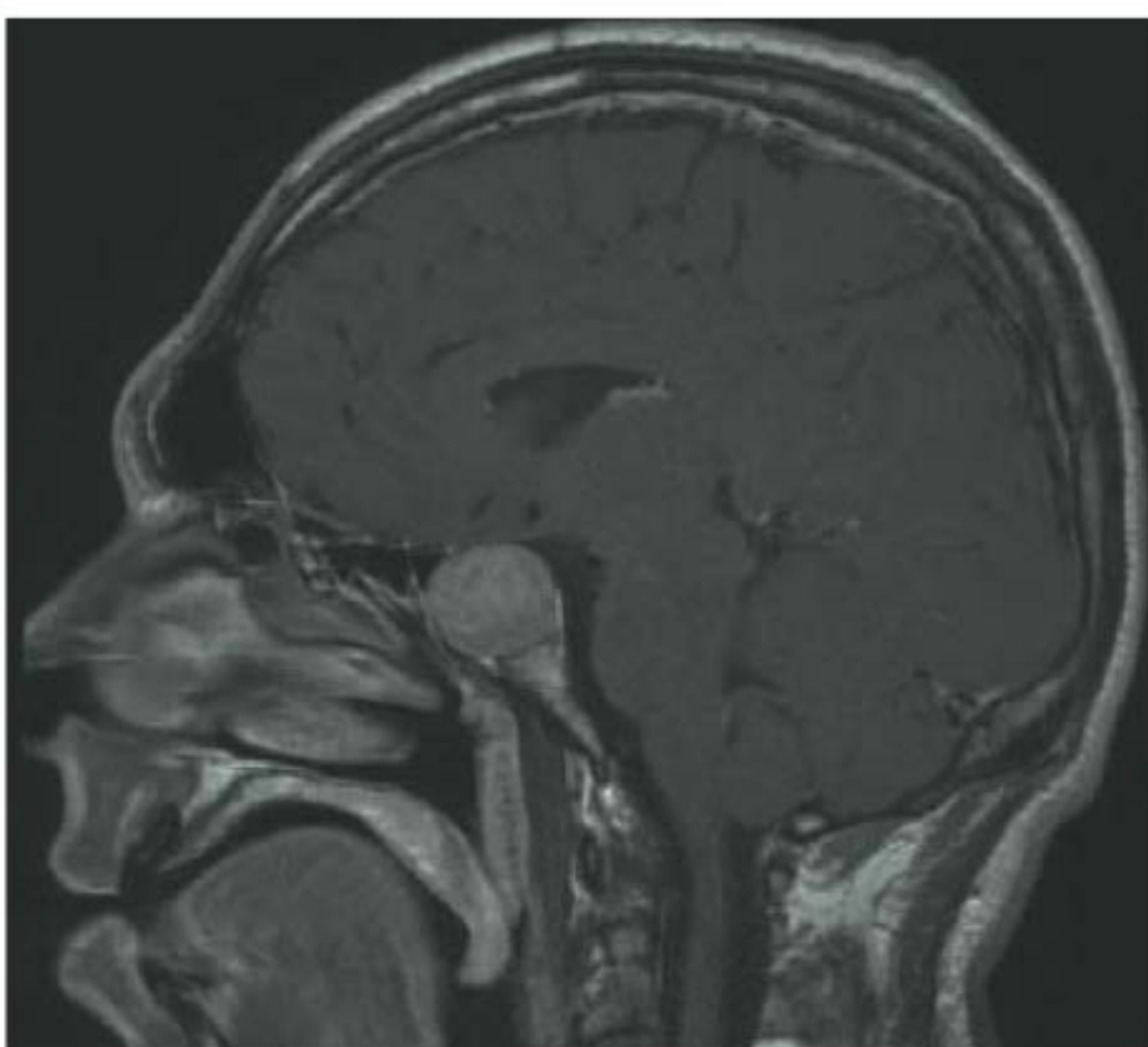
EPIDEMIOLOGIA

A acromegalia atinge igualmente homens e mulheres em todas as faixas etárias, com uma incidência estimada de 3 a 4 casos novos/milhão e uma prevalência estimada de 40 a 70 casos/milhão.

A média de idade no diagnóstico de pacientes afetados é de 40 a 45 anos. Como a doença se desenvolve de forma insidiosa ao longo dos anos, frequentemente há um intervalo de até mais de 10 anos entre o início estimado dos sintomas e o diagnóstico.

MORTALIDADE

A taxa de mortalidade dos pacientes com acromegalia parece estar aumentada. Ocorre morte primariamente por doença cardiovascular e câncer.

**FIGURA 34.7**

Ressonância magnética com lesão hiperintensa na região da hipófise.

Determinantes de sobrevida

- Níveis de GH
- Hipertensão
- Doença cardíaca
- Diabetes melito
- Duração dos sintomas

Causas de morte

- Cardiovasculares – 38 a 62% dos casos
- Respiratórias – 0 a 25% dos casos
- Neoplasias – 9 a 25% dos casos

TRATAMENTO

O tratamento da acromegalia tem como objetivo a diminuição da concentração do IGF-I para um valor de referência, considerando-se a idade e o gênero, e a diminuição da concentração do GH para menos de 1 ng/mL (1 µg/L). Com a normalização do IGF-I sérico, a expectativa de vida é similar à da população em geral.

O tratamento também pode aliviar os sintomas. Para isso, tem-se as seguintes opções:

Cirurgia transfenoidal. Essa cirurgia é o tratamento de escolha para adenomas, pequenos ou grandes, mas ainda ressecáveis, e que causam sintomas visuais. Quando a cirurgia é feita em centros experientes, a secreção de GH diminui para o normal em 80 a 90% dos pacientes com microadenomas (tumores < 10 mm).

Tratamento medicamentoso. Várias medicações são viáveis para tratar acromegalia, incluindo as que inibem a secreção de GH e as que inibem sua ação (Fig. 34.8). O tratamento farmacológico é utilizado quando a cirurgia isoladamente não reduz o nível sérico de GH e IGF-I ao normal, mas o papel desse tratamento como terapia primária não está esclarecido. Entre os medicamentos disponíveis para o tratamento da acromegalia, estão os seguintes:

- Análogos da somatostatina. Octreotida e lanreotida são análogos da somatostatina que inibem a secreção do GH de forma mais efetiva que a somatostatina nativa devido a potência e tempo de meia-vida plasmática maiores.
- Agonistas de dopamina. Esses fármacos inibem a secreção de GH de forma menos eficiente que os análogos da somatostatina.

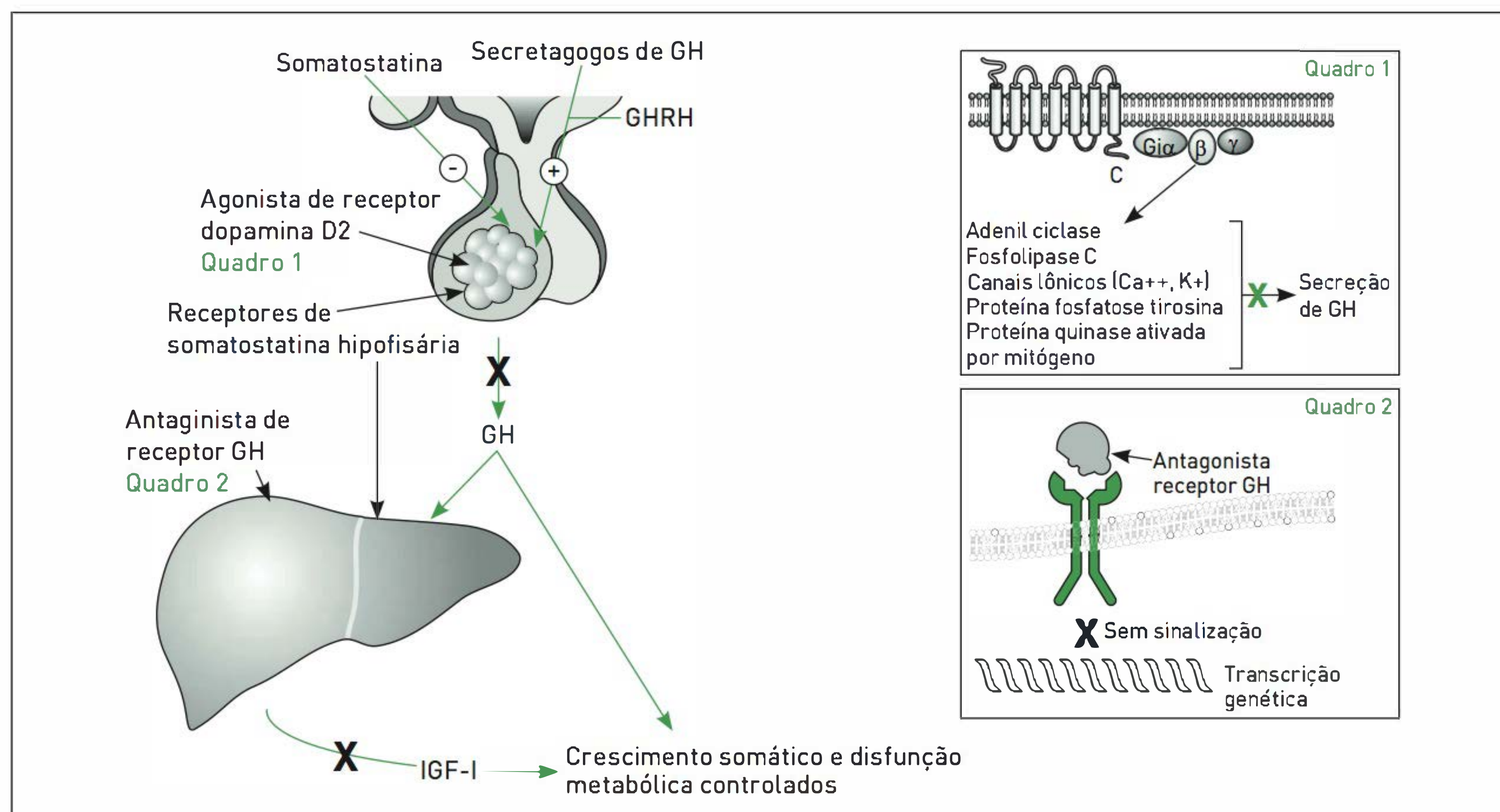


FIGURA 34.8

Receptores para o tratamento de acromegalia: receptores de somatostatina hipofisária, receptores D2 e receptores de GH periférico são potenciais alvos para tratamento.

- Antagonistas do receptor GH. O pegvisomant é um antagonista dos receptores de GH utilizado em casos em que não há resposta a outros tratamentos (ver Quadro 34.1).

QUADRO 34.1 Tratamento medicamentoso

- 1. Agonista dopaminérgico**
Eficácia principalmente em tumores com produção de GH e prolactina.
Administração via oral e baixo custo.
Menos efetivo se comparado a outros tratamentos.
- 2. Análogos da somatostatina**
Taxa de sucesso de 45 a 65% dos casos.
Podem ser utilizados como tratamento de primeira escolha.
Administração via parenteral.
- 3. Antagonista do receptor de GH**
Geneticamente análogo da molécula do GH humano.
Eficácia em adquirir níveis normais de IGF-I em 97% dos casos.
Disponibilidade precária.

Radioterapia. Esse tratamento pode ser feito em pacientes cuja doença não é controlada por cirurgia ou tratamento medicamentoso (Fig. 34.9).

CASO CLÍNICO COMENTADO

A Tabela 34.1 mostra os resultados do teste oral de tolerância à glicose realizado pelo paciente.

Em relação aos exames de imagem, foi possível verificar os seguintes diagnósticos: na colonoscopia, não houve alterações; a endoscopia digestiva alta evidenciou esofagite e gastrite leves; a ultrassonografia de abdome, hepatoespleno-

TABELA 34.1 Resultados do teste oral de tolerância à glicose realizado pelo paciente

	0'	30'	60'	90'	120'	180'
Glicemia (mg/dL)	98	143	170	166	149	87
GH (ng/dL)	98	150	136	102	91	71

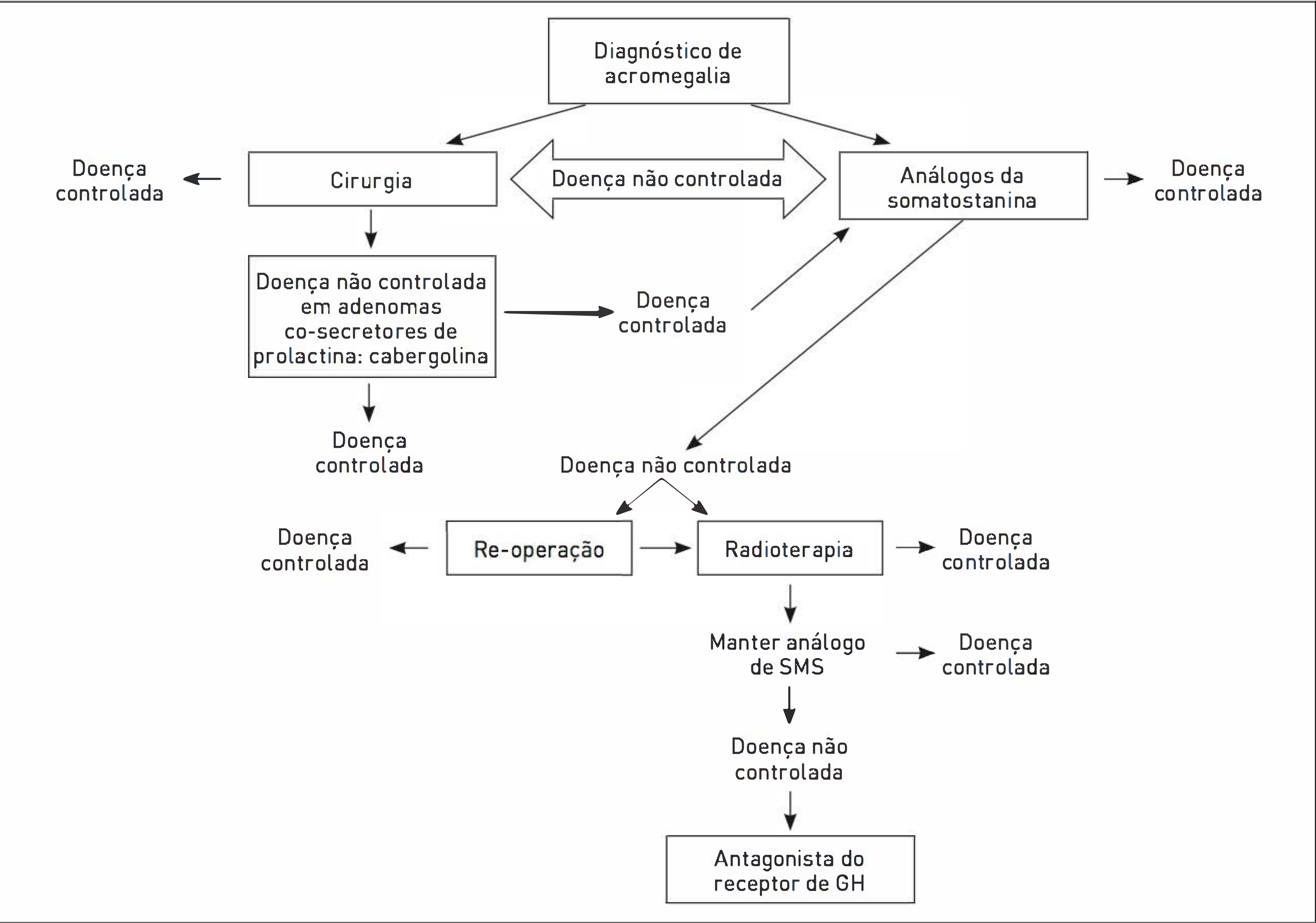


FIGURA 34.9 Algoritmo para o manejo da acromegalia.

megalia discreta; o ECG, sobrecarga de câmaras esquerdas; o ecocardiograma, hipertrofia septal e fração de ejeção de 55%; a campimetria visual, hemianopsia temporal bilateral; e a RM de crânio, macroadenoma hipofisário, ausência de compressão de quiasma óptico e haste hipofisária livre.

O paciente foi submetido à cirurgia transesfenoidal para a retirada do tumor. O exame anatomopatológico foi compatível com adenoma de hipófise. A imuno-histoquímica foi positiva para GH em mais de 50% das células.

O paciente apresentou boa recuperação pós-operatória, com melhora do controle pressórico e dos demais sintomas.

GH (1º mês) = 4 ng/mL; IGF-I = 298 ng/mL

GH (2º mês) = 2,4 ng/mL; IGF-I = 270 ng/mL

GH (5º mês) = 1,6 ng/mL; IGF-I = 210 ng/mL

GH (8º mês) = 1,1 ng/mL; IGF-I = 190 ng/mL

REFERÊNCIA

1. Forbes J, Jackson WF. Atlas colorido e texto de clínica médica. 2. ed. São Paulo: Manole; 1997.

LEITURAS RECOMENDADAS

Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER Jr, Nippoldt TB, et al. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract.* 2004;10(3):213-25

Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.

Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):597-614.

Síndrome carcinoide

Adriana Striebel

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 58 anos, procura o posto de saúde por não conseguir, nos últimos seis meses, realizar suas caminhadas diárias devido a cansaço e dispneia. Além disso, relata ter apresentado vários episódios de rubor facial, com duração de cerca de 1 minuto, associados a taquicardia, durante a atividade física. A paciente também relata alteração do hábito intestinal, com episódios quase diários de diarreia líquida em quantidade moderada. Ao realizar exame físico, apresenta telangiectasias na face, turgência jugular, pressão arterial de 90/60 mmHg, ausculta cardíaca com sopro holossistólico no foco tricúspide, hepatomegalia dolorosa e edema 2+/4+ nos membros inferiores.

DEFINIÇÃO

Síndrome carcinoide é o termo usado para definir um grupo de sinais e sintomas sistêmicos, resultantes da liberação de mediadores neuroendócrinos elaborados por alguns tumores carcinoides.

Os tumores carcinoides são tumores neuroendócrinos originados de células enterocromafins, que estão distribuídas no corpo inteiro e sintetizam, estocam e liberam uma variedade de polipeptídeos, aminas e prostaglandinas. Alguns desses produtos são responsáveis pela síndrome carcinoide.

EPIDEMIOLOGIA

Hoje em dia, 70% dos tumores carcinoides originam-se em um destes três sítios: brônquio, jejuno/íleo ou colo/reto. Ocorrem primeiramente no pulmão, em 15% dos casos, no intestino delgado, em 22%, no apêndice, em 35%, no reto, em 10%, e no estômago, em 3%.

A síndrome carcinoide afeta cerca de 10% dos pacientes com esses tumores, sua incidência é de 0,5 a 2 casos por 1.000.000 de pessoas/ano, e a idade média de apresentação da síndrome é de 57 anos. Em 91% dos casos,

a síndrome carcinoide ocorre após já existir metástase à distância para o fígado. Tumores carcinoides do intestino médio correspondem a 60 a 87% dos casos de síndrome carcinoide, tumores do intestino anterior, 2 a 33%, do intestino posterior, 1 a 8%, e localização primária desconhecida, 2 a 15%.

ETIOLOGIA/PATOGÊNESE

Os tumores carcinoides são frequentemente classificados de acordo com a área de origem anatômica e embriológica – intestino anterior, médio e posterior. Na Tabela 35.1, tem-se as principais características de cada grupo.

A síndrome carcinoide manifesta-se quando mediadores produzidos pelo tumor e normalmente metabolizados pelo fígado escapam para a circulação sistêmica. Entre esses mediadores, o principal é a serotonina.

Os pacientes podem desenvolver tanto uma síndrome carcinoide típica quanto uma forma atípica. Acredita-se que a forma atípica ocorra devido à deficiência da enzima ácido amino-aromático-decarboxilase.

Na Figura 35.1, há um esquema de síntese, secreção e metabolismo da serotonina em pacientes com síndrome carcinoide típica e atípica.

TABELA 35.1 Principais características de cada grupo de tumores carcinoides

	Intestino anterior	Intestino médio	Intestino posterior
Localização	Estômago, duodeno, brônquios	Jejuno, íleo, apêndice, colo ascendente	Colo transverso, descendente e sigmoide, reto, geniturinário
Histologia	Trabecular	Massa sólida de células	Mista
Coloração com prata	Argirofílica	Argentafim	Variável
Produtos secretados	5-hidroxitriptofano, histamina, múltiplos polipeptídeos	Serotonina, prostaglandinas, polipeptídeos	Variável
Metástases hepáticas	Estômago (20 a 25%)	Intestino delgado (35%), colo ascendente (60%), apêndice (2%)	Reto (menos de 10% de tumores maiores do que 2 cm)
Síndrome carcinoide	Atípica, rara	Clássica, típica	Rara

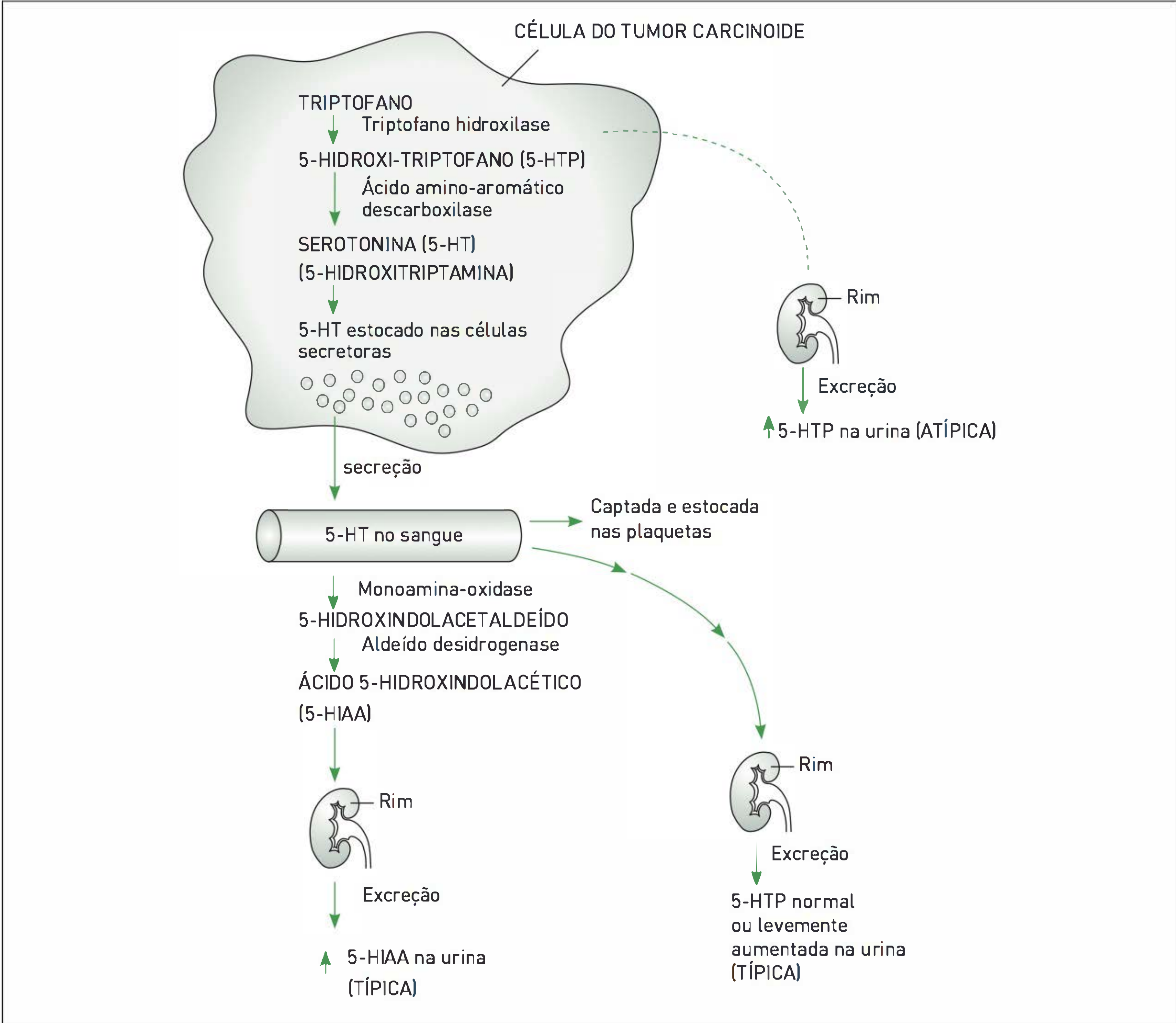


FIGURA 35.1 Esquema de síntese, secreção e metabolismo da serotonina em pacientes com síndrome carcinoide típica e atípica.

Os principais efeitos biológicos da serotonina e suas respectivas manifestações clínicas estão citados na Tabela 35.2.

Peptídeos da família das taquicininas, sabidamente vasodilatadoras, também são estocados nos tumores carcinoides. Esses peptídeos são neuropeptídeo K, neurocininas A e B e substância P. A maioria das evidências aponta para as taquicininas como mediadoras do rubor carcinoide. Outros possíveis mediadores do rubor são as prostaglandinas, a histamina, a caliceína e, como fatores precipitantes, as catecolaminas (exercício e estímulo emocional) e a alimentação.

Os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (MAO) têm a propriedade de bloquear irreversivelmente a enzima MAO, responsável pela desaminação de neurotransmissores, como serotonina, norepinefrina e dopamina. Em vista disso, podem provocar um quadro clínico de crise serotoninérgica, especialmente quando ingeridos com alimentos contendo a substância simpaticomimética tiramina (vinhos e queijos envelhecidos, chucrute, molho e condimentos de soja, chope, carnes/aves/peixes inapropriadamente estocados, casca de banana). Essa crise caracteriza-se por manifestações clínicas semelhantes às da síndrome carcinoide.

SINAIS E SINTOMAS

Os tumores carcinoides tipicamente apresentam crescimento lento, e a maioria dos pacientes com síndrome carcinoide sobrevive anos após o diagnóstico. A morbidade da doença resulta amplamente da função endócrina do tumor.

As principais manifestações clínicas da síndrome carcinoide ao diagnóstico estão citadas no Quadro 35.1.

A principal manifestação da síndrome carcinoide clássica é o rubor, que predominantemente envolve face, pescoço e tórax superior. Ele constitui-se em eritema

TABELA 35.2 Principais efeitos biológicos da serotonina e suas manifestações clínicas

Efeito	Sintoma/sinal
No intestino: estimulação da secreção e da motilidade e inibição da absorção	Diarreia
Estimulação do crescimento de fibroblastos e fibrogênese	Fibrose peritoneal e valvular cardíaca
Deficiência de triptofano	Diminuição na síntese das proteínas, hipoalbuminemia e deficiência de ácido nicotínico

QUADRO 35.1 Principais manifestações clínicas da síndrome carcinoide ao diagnóstico

Principais manifestações clínicas

- Diarreia (32-84%)
- Rubor (63-75%)
- Dor (10-34%)
- Asma/sibilos (8-18%)
- Doença cardíaca carcinoide (11-41%)
- Pelagra (2-25%)

Outras

- Telangiectasia
- Cianose
- Emagrecimento, caquexia
- Náusea e vômito
- Dispneia, edema (por insuficiência ventricular direita)
- Hepatomegalia dolorosa (por metástases hepáticas)
- Fibrose retroperitoneal, doença de Peyronie, fibrose intra-abdominal
- Artropatia

de cor vermelha escura a violácea, tem início súbito e apresenta-se geralmente associado a taquicardia, hipotensão e aumento da temperatura da pele. As crises são paroxísticas e geralmente não provocadas, apesar de alguns fatores poderem precipitar as crises, como ingestão de álcool e alimentos, estresse ou exercício. Geralmente, elas duram de 30 segundos a 3 minutos.

Um outro achado característico da síndrome é a diarreia secretória, que pode ser profusa, ocasionalmente associada a distúrbios eletrolíticos. Além disso, ela pode estar associada a dor abdominal, náusea e vômito.

Anormalidades nas valvas cardíacas afetam cerca de 50% dos pacientes com síndrome carcinoide. Elas ocorrem como resultado de fibrose endocárdica, com formação de depósitos de tecido fibroso, em placas, localizados nas valvas. As lesões manifestam-se primeiramente do lado direito do coração, embora possam haver alterações do lado esquerdo. As valvopatias mais comuns são a insuficiência tricúspide e a estenose pulmonar. Outros achados da síndrome carcinoide causados por fibrose são fibrose retroperitoneal, causando obstrução uretral, doença de Peyronie no pênis, fibrose intra-abdominal e oclusão de artérias e veias mesentéricas.

Pelagra pode ocorrer devido à deficiência de ácido nicotínico e tem como manifestações pele áspera e escamosa, glossite, estomatite angular e confusão mental.

Crise carcinoide: episódios de rubor grave e sustentado com comprometimento hemodinâmico e broncospasmo. Pode ocorrer espontaneamente ou ser precipitada por estresse, anestesia, quimioterapia, cirurgia ou infusão de catecolaminas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de síndrome carcinoide tem como base achados clínicos típicos e é confirmado pela dosagem de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um produto final do metabolismo da serotonina, em urina coletada em 24 horas. Uma excreção urinária de 5-HIAA elevada confirma o diagnóstico de síndrome carcinoide. No entanto, é importante ressaltar que esse teste laboratorial não é útil para diagnosticar síndrome carcinoide atípica.

A determinação da concentração da serotonina plasmática pode ser útil quando a 5-HIAA urinária apresenta resultados duvidosos.

A avaliação da extensão e a localização tanto do tumor primário quanto das metástases são realizadas por meio de ultrassonografia de abdome, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve e radiografia de tórax. Outros métodos que podem ser utilizados são a cintilografia com análogo da somatostatina marcado com índio e a metaiodo-benzilguanidina radiomarcada (MIBG). Pode-se utilizar angiografia para saber a possibilidade de embolização hepática.

Histologicamente, tumores carcinoides produtores de serotonina apresentam como capacidade histoquímica a redução de sais de prata (chamados argentafins). Recentemente, também têm sido utilizados marcadores imunológicos para serotonina.

TRATAMENTO

O tratamento da síndrome carcinoide tem como objetivo aliviar os sintomas mediados humoralmente e reduzir a massa tumoral.

O Quadro 35.2 apresenta as principais medidas terapêuticas para a síndrome carcinoide.

As principais terapias diretamente relacionadas com o tratamento da síndrome carcinoide são as seguintes:

Análogos da somatostatina. O uso de análogos da somatostatina pode prevenir e melhorar o rubor e outras manifestações endócrinas, bem como reduzir a excreção urinária de 5-HIAA e de taquicinininas no sangue.

Antagonistas periféricos do receptor da serotonina. Os antagonistas dos receptores tipo 1 e 2 (metiser-gida, ciproeptadina e ketanserina) têm sido utilizados no controle da diarreia, e antagonistas dos receptores tipo 3, como ondansetron, podem controlar diarreia e vômito e ocasionalmente melhorar o rubor.

Bloqueadores dos receptores H1 e H2 da histamina. A terapia com esses bloqueadores pode auxiliar no controle do rubor em pacientes em que a histamina é

QUADRO 35.2 Principais medidas terapêuticas para a síndrome carcinoide

Tratamento não farmacológico

- Evitar condições que precipitem o rubor (p. ex., ingestão de álcool, atividade física que envolve pressão ou trauma do abdome superior)

Tratamento farmacológico

- Análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida)
- Antagonistas do receptor da serotonina (metiser-gida, cipro-epatdina, ketanserina, ondansetron)
- Bloqueadores dos receptores H1 (difenidramina) e H2 (cimetidina, ranitidina) da histamina
- Antidiarreicos (loperamida)
- Suplementação de ácido nicotínico (para tratar ou prevenir pelagra)
- Tratamento da insuficiência cardíaca e do broncospasmo
- Corticosteroides (para rubor em pacientes com tumores carcinoides brônquicos)

Tratamento cirúrgico

- Cirurgia de citorredução do tumor primário e de metástases
- Tratamento cirúrgico das valvopatias

a mediadora dos sintomas, como nos casos de pacientes com tumores carcinoides gástricos.

Cirurgia. A redução efetiva na massa do tumor pode diminuir morbidade e melhorar a qualidade de vida mesmo em casos de doença metastática. Em pacientes selecionados, esse objetivo pode ser obtido por meio de cirurgia de citorredução, incluindo hemi-hepatectomia para metástases unilobares, excisão de metástases hepáticas grandes e superficiais e remoção do tumor primário conjuntamente a metástases em linfonodos regionais.

Embolização percutânea do suprimento arterial hepático. Uma vez que o suprimento sanguíneo das metástases hepáticas é principalmente arterial, a embolização arterial hepática desvasculariza o tumor, enquanto a vascularização para o fígado normal é mantida pela veia porta.

Quimioterapia. Os tumores carcinoides raramente respondem à quimioterapia, embora evidência recente sugira que interferon-alfa possa apresentar benefício, inclusive combinado com embolização arterial hepática.

No que diz respeito ao tratamento da crise carcinoide, além dos análogos da somatostatina, que podem prevenir e tratar a crise, os pacientes geralmente necessitam de monitoração e reposição apropriada de fluidos e eletrólitos.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso apresentado neste capítulo retrata uma paciente com manifestações características de síndrome carcinoide, como rubor e diarreia. Além disso, apresenta achados clínicos compatíveis com insuficiência tricúspide e insuficiência cardíaca direita, que ocorrem devido à fibrose endocárdica associada à síndrome.

O diagnóstico de síndrome carcinoide é confirmado com a dosagem de 5-HIAA aumentada na urina de 24 horas. Um ecocardiograma possibilita a confirmação de achados semiológicos cardíacos. Solicita-se, então, uma tomografia computadorizada de abdome, que evidencia tumor no intestino delgado e metástases hepáticas. Realiza-se biópsia das lesões, e células argentafins são diagnosticadas por meio da avaliação histológica desse material, corroborando com o diagnóstico de tumor carcinoide.

LEITURAS RECOMENDADAS

Appetecchia M, Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:19.

Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil medicine*. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol*. 2008;14(35):5377-84.

Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-51.

Poncet G, Faucheron JL, Walter T. Recent trends in the treatment of well-differentiated endocrine carcinoma of the small bowel. *World J Gastroenterol*. 2010;16(14):1696-706.

Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg*. 2006;43(6):383-450.

Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician*. 2006;74(3):429-34.

van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):850-60.

Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ Jr, editors. *Oxford textbook of medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2005.



GASTROENTEROLOGIA

36.	Esôfago: abordagem da disfagia	273
	José Carlos Tomiozzo Jr., Fernando Fornari, Raquel Scherer de Fraga	
37.	Esôfago: doença do refluxo gastresofágico	280
	Antônio de Barros Lopes, Roberta Reichert	
38.	Estômago: doença ulcerosa péptica – duodenal e gástrica	286
	Paula Stefenon, Raquel Scherer de Fraga	
39.	Pâncreas: pancreatite aguda e crônica	291
	Renata Heck, Raquel Scherer de Fraga	
40.	Vesícula e árvore biliar	299
	Leonardo Rossi, Raquel Scherer de Fraga	
41.	Cirrose e suas complicações	306
	Stela Scaglioni Marini, Raquel Scherer de Fraga	
42.	Hepatite alcoólica não cirrótica	312
	Enelise Campos Baldin, Raquel Scherer de Fraga	
43.	Doenças inflamatórias intestinais	318
	Cristina Flores, Thaís Crivellaro Dutra Buttelli	
44.	Síndrome do intestino irritável	325
	Raquel Scherer de Fraga	
45.	Diarreias infecciosas	330
	Raquel Scherer de Fraga, Willian Segalin	
46.	Obstrução intestinal aguda	334
	Oly Campos Corleta, Tiago Leal Ghezzi	
47.	Isquemia mesentérica	340
	Franciele Debortoli, Raquel Scherer de Fraga	
48.	Apendicite aguda	346
	Oly Campos Corleta, Tiago Leal Ghezzi	
49.	Diverticulose e diverticulite	350
	Franciele Debortoli, Raquel Scherer de Fraga	

Esôfago: abordagem da disfagia

*José Carlos Tomiozzo Jr.
Fernando Fornari
Raquel Scherer de Fraga*

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 31 anos, branca, professora, compareceu à consulta devido à disfagia com início há dois anos, seis meses antes da última gestação. Ela relatou que, nos primeiros meses, a disfagia era intermitente para sólidos e líquidos, associada a episódios de dor torácica sem relação com as refeições, e de emagrecimento de 3 kg. Desde o início da gestação, a disfagia passou a ser permanente, junto com náuseas e regurgitação.

Após o parto, a paciente foi examinada com endoscopia digestiva alta (EDA), a qual evidenciou resultado normal, e medicada com inibidores da bomba protônica, sem resposta satisfatória. Ela desenvolveu persistência da disfagia e perda de 5 kg nos últimos meses.

Ao realizar exame, verificou-se que a paciente apresentava-se emagrecida, levemente desidratada, com aparelho respiratório: murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2 tempos, sem sopro sistólico, bulhas normofo-néticas; abdome: ruídos hidroaéreos presentes, flácido, indolor, sem massas palpáveis. Os exames laboratoriais estavam normais. Para investigação adicional, solicitou-se manometria esofágica (Fig. 36.1), sorologia para doença de Chagas, esofagografia contrastada (Fig. 36.2) e nova EDA (Fig. 36.3).

DEFINIÇÃO

A palavra disfagia é derivada do grego: o prefixo “dis” (que significa dificuldade) e “fagia” (comer), sendo definida como um sintoma subjetivo de dificuldade de deglutição e referida como uma sensação de obstrução da passagem do alimento pela boca, pela faringe ou pelo esôfago. Dependendo do segmento anatômico envolvido (Fig. 36.4), pode ser classificada em:

- Disfagia orofaríngea (de transferência): decorrente de doenças que afetam a função da orofaringe, laringe e esfíncter esofágico superior.
- Disfagia esofágica: origina-se no corpo esofágico, esfíncter esofágico inferior ou cárdia.

EPIDEMIOLOGIA

A disfagia é um sintoma comum, presente em 12% dos pacientes admitidos no hospital por um distúrbio agudo e em até 50% dos pacientes com doenças crônicas.

ETIOLOGIA

A disfagia orofaríngea é ocasionada principalmente por distúrbios neurogênicos, como acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e neuropatias periféricas; ou miogênicos, incluindo polimiosite, distrofias musculares e miastenia grave; ou, ainda, por tumores da orofaringe.

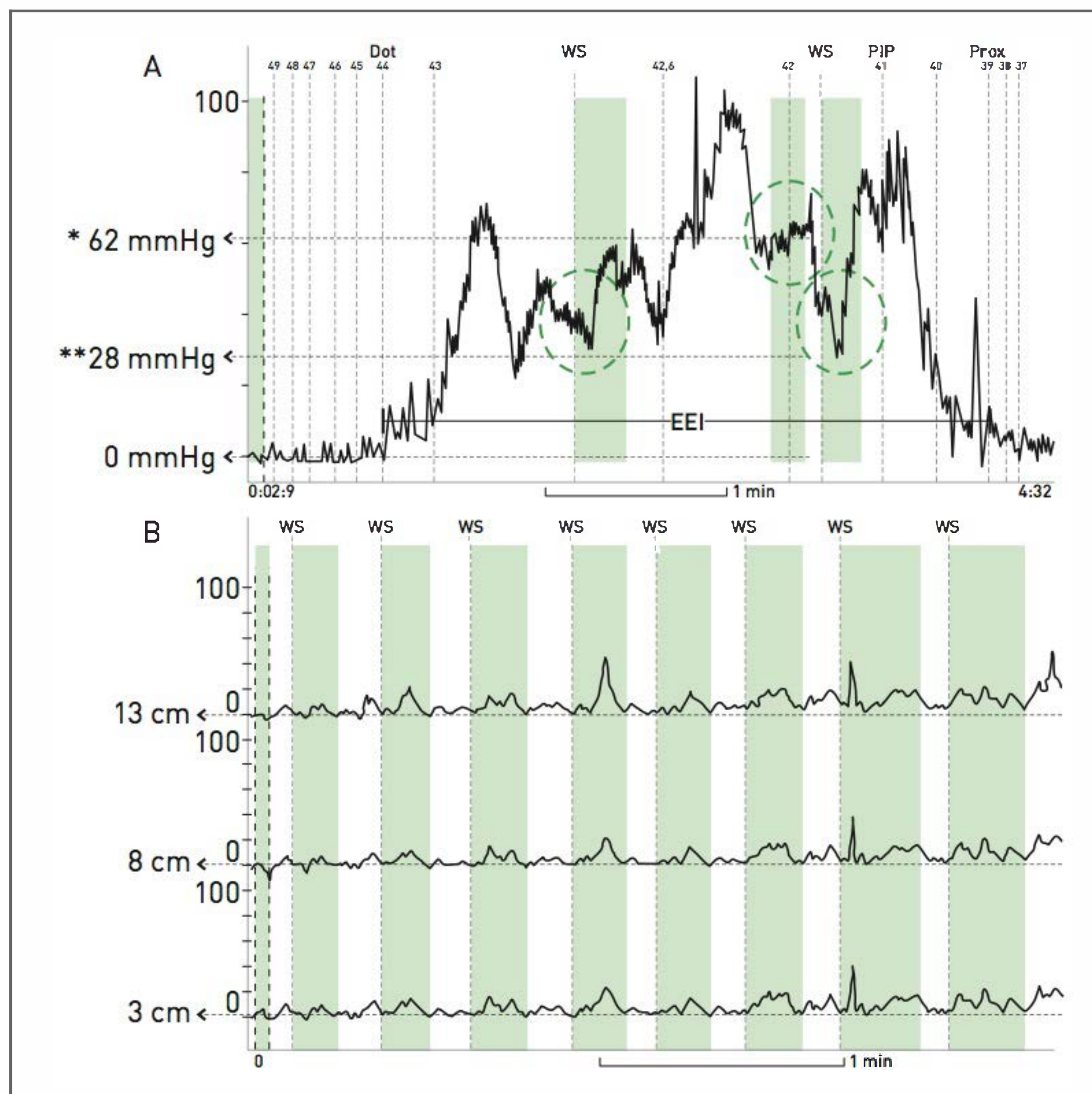


FIGURA 36.1

Em A, o traçado manométrico do esfíncter esofágico inferior (EEI). Nota-se a elevada pressão de repouso do EEI (círculo superior = *62 mmHg; normal entre 10 e 45 mmHg), e o relaxamento esfíncteriano incompleto (círculos inferiores = **pressão residual de pelo menos 28 mmHg; normal próximo da pressão gástrica = 0 mmHg). Em B, o traçado manométrico do corpo esofágico. Nota-se que todas as 8 deglutições foram seguidas de ausência de persistalse, condição fundamental para o diagnóstico de acalásia. A marcação em cm significa a distância que o sensor pressórico se encontra acima do EEI.

Já a disfagia esofágica pode ser causada especialmente por obstrução mecânica (neoplasia, divertículos, anéis, estenoses e corpo estranho) e distúrbios de motilidade (acalásia, esclerodermia, doença de Chagas, espasmo esofágico difuso, esôfago em quebra-nozes e motilidade esofágica ineficaz). Muitas vezes, pacientes com disfagia não apresentam anormalidades nos exames complementares.

PATOGÊNESE

A fisiopatogenia das disfagias é bastante variável, dependendo da etiologia.

Afinal, fisiopatologicamente, como as principais causas motoras determinam a disfagia?

Acalásia. Na acalásia, ocorre degeneração de parte dos neurônios do sistema nervoso entérico, ocasionando uma perda da síntese de neurotransmissores inibitórios, como o óxido nítrico (NO) e o peptídeo vasointestinal ativo (VIP). No que diz respeito ao esfíncter esofágico inferior (EEI), a consequência da perda dos neurônios inibitórios é um aumento na pressão esfíncteriana associada a relaxamento incompleto ao deglutir. Em relação ao corpo esofágico, a perda dos neurônios inibitórios

resulta em desorganização da atividade neuromotora que coordena a peristalse esofágica, provocando alterações de motilidade caracterizadas por ausência de peristalse e, menos frequentemente, ondas contráteis simultâneas que definem a variante acalásia vigorosa. A dilatação do corpo esofágico decorre do aumento crônico da pressão intraluminal, devido à dificuldade de transporte com retenção do bolo alimentar. Em geral, essa doença é idiopática, podendo, por vezes, fazer parte das manifestações da doença de Chagas.

Espasmo esofágico difuso (EED). Esse é um distúrbio motor pouco entendido, apesar de ser estudado há mais de um século. Caracteriza-se por contrações esofágicas prolongadas (> 2,5 s), com grande amplitude (> 120 mmHg), ocorrendo em 20 a 90% das deglutições, intercaladas com contrações normais. Ele é causado provavelmente por uma combinação de defeitos musculares e neurais, que podem ser ocasionados por diversos estímulos, como refluxo ácido, estresse, alimentos quentes ou frios e certos odores. Estudos recentes têm sugerido que os pacientes com EED possam ter uma disfunção na síntese/degradação do NO. Corroborando essa hipótese, alguns autores têm observado que nitratos oferecem algum benefício no tratamento desses pacientes.

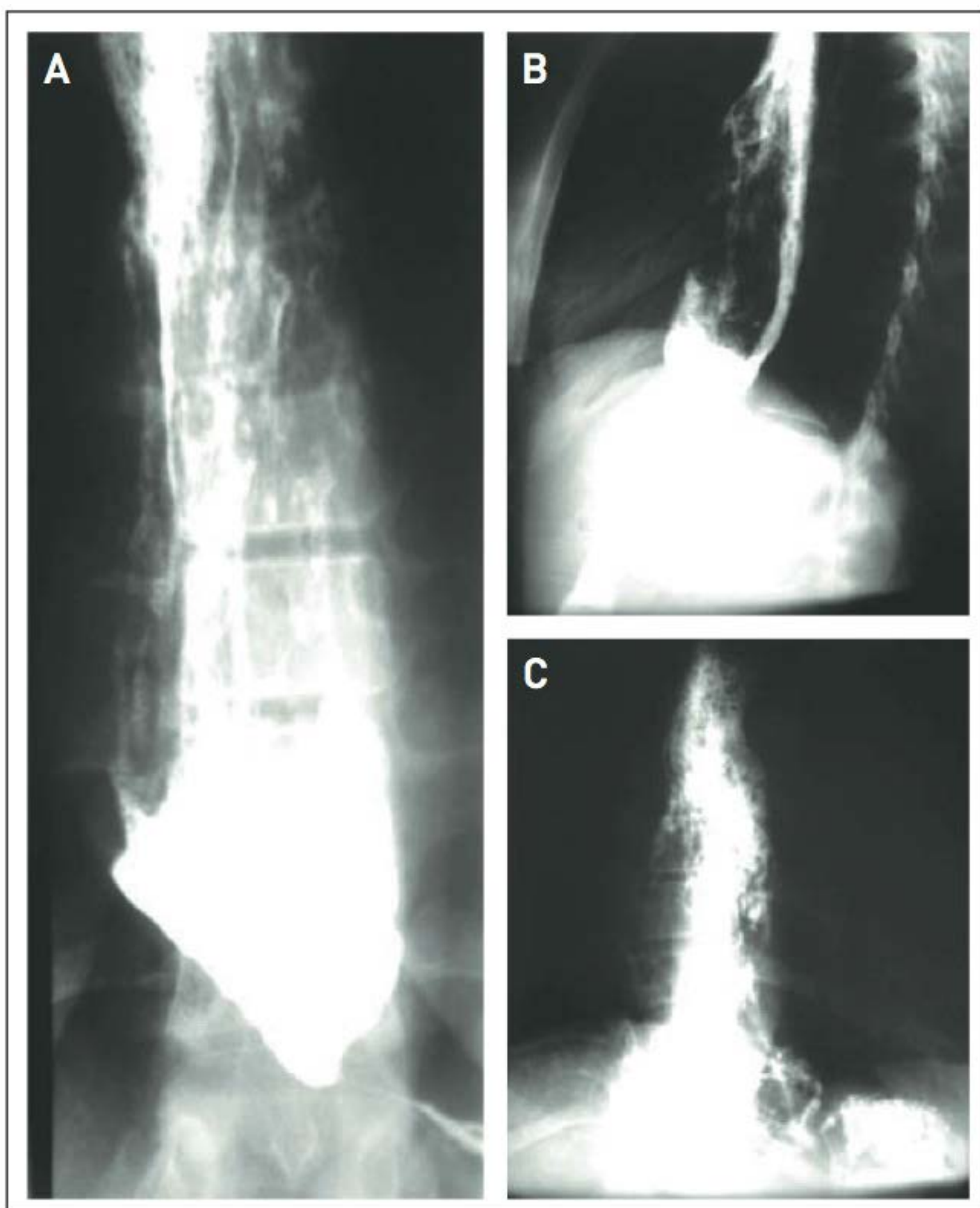


FIGURA 36.2

Rx contrastado do esôfago, estômago e duodeno. Em A, uma visão frontal do esôfago contendo contraste. Em B, esôfago e parte do estômago, vistos de perfil. Em C, o segmento esôfago-gástrico 30 minutos após a ingestão do contraste. A descrição do radiologista foi a seguinte: “Esôfago dilatado, sobretudo em seus dois terços inferiores, demonstrando estase de meio de contraste e resíduos alimentares no seu interior. Observa-se afilamento do esôfago distal junto à cárdia. Irregularidades nos contornos do fundo gástrico. Impressão diagnóstica: a possibilidade de acalásia deve compor o diagnóstico diferencial, na dependência de correlação clínica com comprometimento neoplásico ou eventualmente esclerodermia. Sugere-se o prosseguimento da investigação com estudo de endoscopia digestiva alta”.

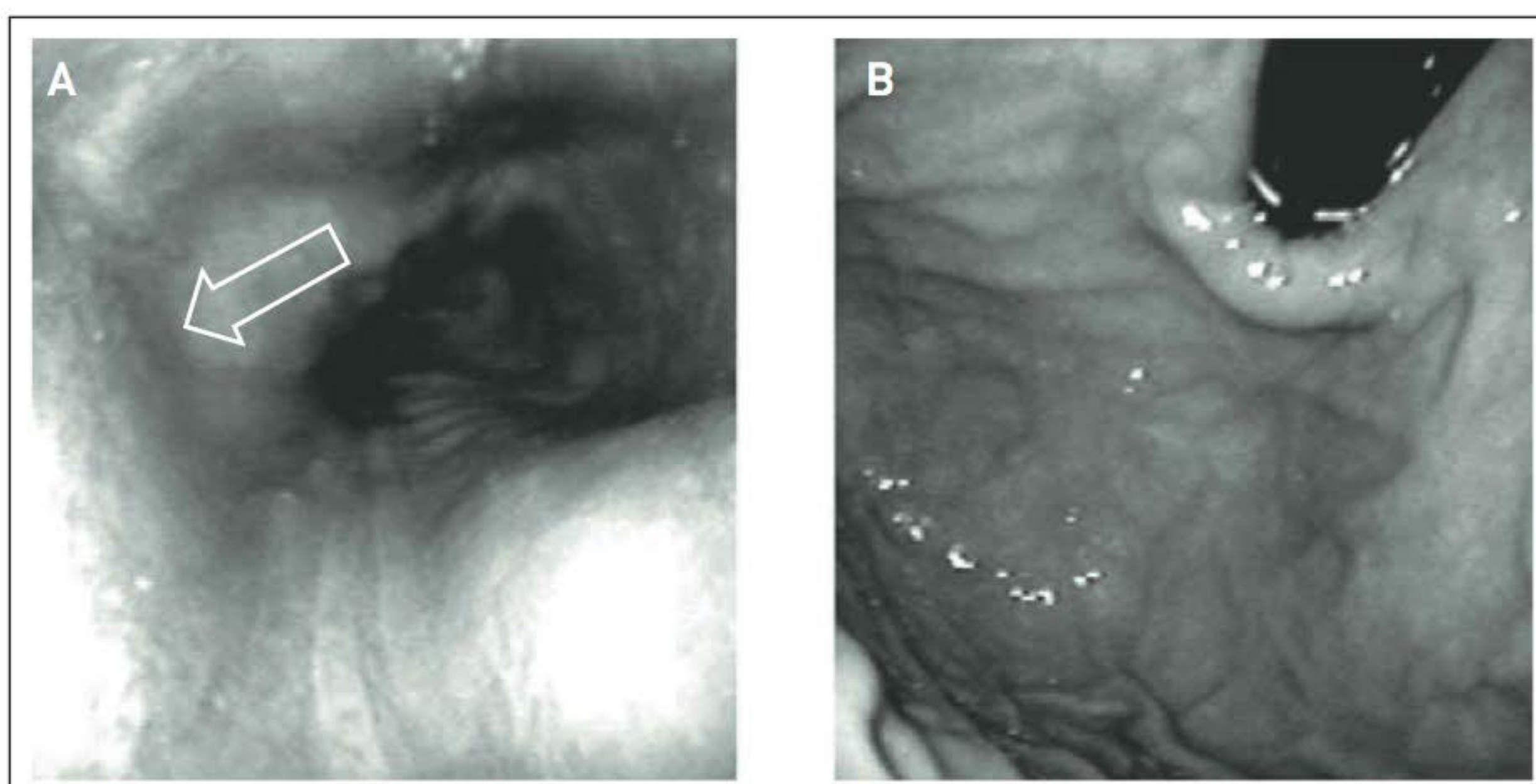


FIGURA 36.3

Em A, a visão endoscópica do corpo esofágico com aparente dilatação, contendo líquido de estase em pequeno volume (seta). Em B, a retrovisão gástrica mostrando o fundo e o cárdia, indicando ausência de lesões (ex.: neoplasia) que poderiam provocar pseudoacalásia.

Esôfago em quebra-nozes (EQN). O EQN descreve um padrão manométrico caracterizado por peristalse normal, porém com contrações de amplitude muito altas (> 180 mmHg), encontradas nos dois terços distais do esôfago. Estudos utilizando ultrassom intraluminal de alta frequência observaram que as contrações das camadas musculares circular e longitudinal do esôfago não são coordenadas, mas assíncronas. Essa assincronia foi revertida após administração de atropina, sugerindo que a patogênese

do EQN esteja, pelo menos em parte, relacionada a um estado hipercolinérgico.

Esclerodermia. Trata-se de um comprometimento do músculo liso da parede do trato gastrointestinal, resultando em atrofia e esclerose dos dois terços distais do esôfago. Como consequência, há aperistalse ou contrações de baixa amplitude no esôfago distal, associada a uma pressão baixa ou ausente no EEI. O esôfago proximal (músculo estriado) é poupado e exibe motilidade normal.

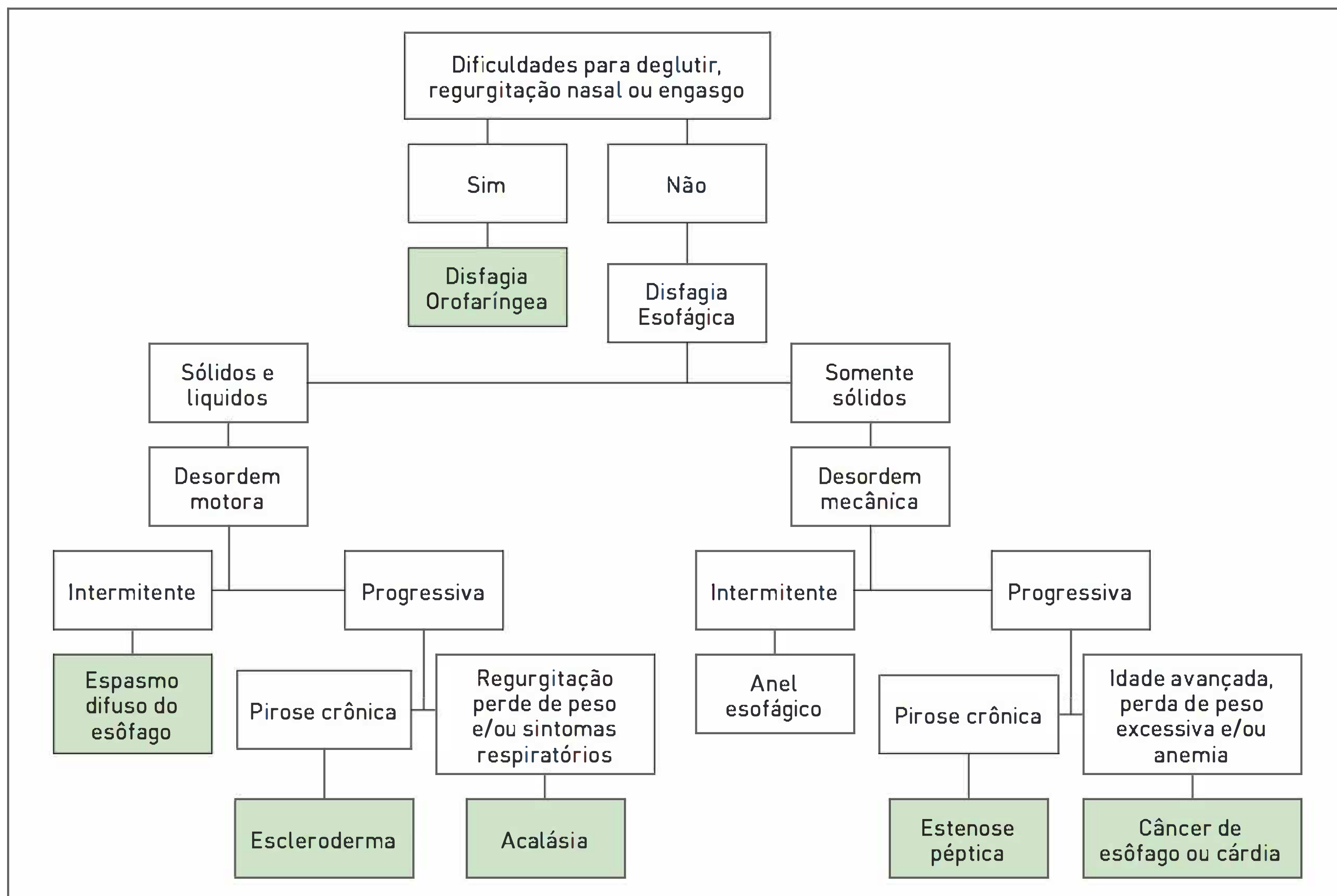


FIGURA 36.4

Algoritmo para investigação de paciente com disfagia.

SINAIS E SINTOMAS

Acalásia. O sintoma principal é a disfagia, que, desde o início, ocorre tanto para sólidos quanto para líquidos, podendo ser intensificada pelo estresse emocional e por refeições apressadas. Regurgitação e dor torácica são de incidência comum, e pode haver pneumonias aspirativas devido à retenção de grandes quantidades de alimento e saliva no esôfago. A perda de peso é muito frequente, porém insidiosa, além de ser leve a moderada na maioria das vezes. Quando existe uma perda de peso muito acentuada, deve-se levantar a suspeita de neoplasia. O paciente com acalásia sofre significativo prejuízo social e emocional, na medida em que as refeições passam a ser um problema constante no seu dia a dia.

Espasmo esofágico difuso. Manifesta-se por dor torácica intermitente, classicamente conhecida como cólica esofágica, e disfagia para sólidos e líquidos. A dor resultante do EED deve ser diferenciada da angina do coração.

Esôfago em quebra-nozes. Há controvérsias a respeito da relação do EQN com os sintomas. Os achados

manométricos do EQN são encontrados em 12% dos pacientes com dor torácica inexplicada. Entretanto, nem todos os pacientes com EQN têm dor torácica. Os pacientes com sintomas provavelmente apresentam uma sensibilidade visceral aumentada.

Esclerodermia. O envolvimento esofágico está presente em mais de 90% dos pacientes com esclerodermia (ou síndrome CREST). A manometria evidencia um padrão de redução da pressão basal do EEI e contrações fracas ou mesmo aperistalse no segmento afetado do corpo esofágico. Por esse motivo, os pacientes com esclerodermia apresentam mais chances de desenvolver doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), queixando-se frequentemente de pirose crônica e regurgitação. A disfagia progressiva para sólidos e líquidos pode desenvolver-se devido às alterações motoras ou à estenose péptica.

Estenose péptica. A estenose péptica é uma complicação da DRGE, afetando cerca de 1% dos pacientes. Ela está associada a idade avançada, sexo masculino e DRGE de longa duração subtratada. O quadro clínico geralmente é insidioso e progressivo, iniciando-se com disfagia para

sólidos e evoluindo para líquidos conforme redução do lúmen esofágico. A estenose ocorre quase exclusivamente no terço inferior do esôfago, junto à junção escamocolunar, e está frequentemente associada à hérnia hiatal deslizante.

Anéis, membranas e divertículos. As membranas e os anéis esofágicos são estruturas delgadas que comprometem parcial ou totalmente a luz esofágica. Estão presentes em cerca de 15% da população e, na grande maioria, são assintomáticos. A apresentação mais frequente é conhecida como anel de Schatzki, uma dobra submucosa situada na transição entre os epitélios escamoso e colunar, no nível da junção esofagogástrica, geralmente associado à hérnia hiatal deslizante. Tipicamente o paciente queixa-se de disfagia esporádica para sólidos, por vezes com impactação de alimentos, em especial a carne.

Outro achado mais raro é a presença de um anel contrátil, composto de tecido muscular hipertrofiado revestido de epitélio escamoso, de localização mais proximal em relação ao anel de Schatzki, que pode causar disfagia e precisa ser diferenciado de outras lesões, como estenoses ou acalásia.

A relação de membrana esofágica com anemia ferropriva grave é conhecida como síndrome de Plummer-Vinson. Nesse caso, outras alterações relacionadas à anemia, como coiloníquia e glossite atrófica, manifestam-se.

Os divertículos esofágicos são evaginações da parede do órgão. O divertículo de maior relevância clínica é o de Zenker, que ocorre em uma zona de fraqueza natural da parede posterior da hipofaringe e apresenta-se como causa de halitose e regurgitação de alimentos. Quando grandes, eles podem causar disfagia devido à compressão esofágica.

Divertículos epifrênicos e mesoesofágicos são incomuns e são causados respectivamente devido ao aumento da pressão esofágica (divertículo de pulsão) ou a patologias extraesofágicas (divertículos de tração), em especial processos inflamatórios mediastinais. Geralmente são pequenos e assintomáticos, podendo resultar em disfagia se maiores.

Câncer de esôfago. Os tipos mais comuns desses cânceres são o carcinoma epidermoide e o adenocarcinoma. Em geral, as neoplasias de esôfago e de cárdia estão associadas à anorexia, à perda significativa de peso (> 10 kg) e à disfagia rapidamente progressiva, comumente em menos de um ano, iniciando com sólidos e evoluindo para líquidos. Além disso, alguns pacientes podem apresentar dor torácica, odinofagia e anemia. Uma síndrome semelhante à acalásia (pseudoacalásia) é descrita em pacientes com adenocarcinoma da cárdia e ocorre devido à infiltração tumoral do plexo mioentérico ou nervo vago.

DIAGNÓSTICO

Acalásia. O diagnóstico é geralmente realizado por meio de uma boa anamnese e exame físico, aliados a exames complementares, em especial a manometria esofágica, a esofagografia baritada e a EDA (Tab. 36.1). O exame confirmatório de acalásia é a manometria esofágica (ou manometria de alta resolução), enquanto a esofagografia tem como função demonstrar o grau de dilatação do esôfago, e a EDA, afastar outras doenças, como neoplasia da cárdia (nos casos de pseudoacalásia), e esofagite de refluxo intensa nos casos de esclerodermia. Salienta-se ainda a utilidade da sorologia para pesquisa da doença de Chagas, que pode definir a etiologia da acalásia.

Espasmo esofágico difuso. Na esofagografia baritada, o EED apresenta-se como contrações terciárias não propulsivas, referidas como esôfago em saca-rolha. Entretanto, esse aspecto não é patognomônico, pois pode estar presente no esôfago de idosos assintomáticos (presbiesôfago). A manometria esofágica é o melhor exame para diagnosticar o EED, evidenciando contrações caracteristicamente prolongadas (> 2,5 s), com grande amplitude (> 120 mmHg), ocorrendo entre 20 a 90% das deglutições intercaladas com contrações normais. Entretanto, é necessário diferenciar o EED de outras doenças, como esclerodermia, amiloidose e diabetes, por apresentarem as mesmas alterações. Devido à intermitência dos espasmos, a manometria pode apresentar-se normal no momento da avaliação.

Esôfago em quebra-nozes. Caracterizado por peristalse normal, porém com contrações de amplitude muito altas (> 180 mmHg), encontradas nos dois terços distais

TABELA 36.1 Achados comuns de exames complementares em pacientes com ocalásia

Exame	Achados
Radiografia simples	<ul style="list-style-type: none">• Ausência de bolha gástrica• Massa mediastinal tubular ao lado da aorta• Nível hidroaéreo no mediastino, em ortostatismo
Esofagografia baritada	<ul style="list-style-type: none">• Corpo esofágico dilatado – “megaesôfago”• Estreitamento distal – “bico de pássaro”• Atraso no esvaziamento esofágico• Contrações esofágicas terciárias
Manometria esofágica	<ul style="list-style-type: none">• EEI normotônico ou hipertônico• Relaxamento incompleto do EEI à deglutição• Ausência de peristalse esofágica à deglutição

do esôfago, o EQN pode também ser um achado ocasional em pacientes encaminhados para investigação de DRGE. Contudo, sua exata relação com a DRGE é desconhecida.

Em caso de estenose péptica, neoplasia, anéis, membranas ou divertículos, os principais exames para diagnóstico são o raio X contrastado de esôfago e a EDA.

TRATAMENTO

Acalásia. O tratamento do paciente com acalásia tem como objetivo principal reduzir o tônus do EEI, facilitando o transporte do bolo deglutido por meio da junção esofagogastrica.

Vários tratamentos estão disponíveis, como nitratos (dinitrato de isossorbida, 2,5 a 5 mg, sublingual) e bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina, 10 mg, sublingual), e provêm benefício a curto prazo, porém estão associados a cefaleia e a hipotensão.

Tratamentos de maior duração incluem injeções endoscópicas de toxina botulínica no EEI, com a limitação da necessidade de repetidas doses a cada três a seis meses, dilatação pneumática por endoscopia e a miotomia de Heller.

Essas duas últimas modalidades são as preferidas atualmente, com alívio sintomático por 5 a 10 anos em até 85% dos pacientes. No entanto, é importante salientar para o paciente e seus familiares que os tratamentos disponíveis, clínico, endoscópico ou cirúrgico, não são capazes de recuperar a atividade peristáltica do corpo esofágico.

Espasmo esofágico difuso. A terapia para EED baseia-se em medidas comportamentais, como relaxamento, *biofeedback* e psicoterapia, além de fármacos relaxadoras da musculatura lisa (isossorbida, 10 mg, ou nifedipina, 10 mg, antes das refeições) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 50 mg, à noite).

Esôfago em quebra-nozes. Apesar de ser um achado frequente em pacientes com dor retroesternal não cardiogênica, a redução da amplitude das contrações com bloqueadores de canal de cálcio não se relaciona à melhora da dor. Devido à relação com depressão e ansiedade, o tratamento dessas condições pode trazer benefício no controle da dor.

Esclerodermia. O tratamento é baseado em medidas de suporte, ajuste dietético e controle rigoroso da DRGE.

Estenose péptica. O tratamento recomendado é a dilatação da estenose por balão endoscópico, bem como tratamento rigoroso da DRGE para impedir novas estenoses e complicações relacionadas.

Anéis, membranas e divertículos. Os anéis geralmente não respondem ao tratamento de dilatação endoscópica. Já o tratamento de todas as membranas consiste na dilatação e na ruptura destas, utilizando balão sob supervisão endoscópica.

A terapia do divertículo de Zenker, entretanto, consiste na miotomia do músculo cricofaríngeo, que pode ser realizada endoscópica ou cirurgicamente, quando também é possível proceder à diverticulectomia.

No caso dos divertículos epifrênicos e mesoesofágicos, o tratamento cirúrgico é indicado apenas em casos excepcionais, avaliando-se riscos e benefícios.

Câncer de esôfago. O espectro terapêutico compreende cirurgia, radioterapia e quimioterapia, combinadas ou não. A decisão sobre qual método é o mais indicado varia conforme o tipo histológico do tumor e seu estadiamento.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A análise desse caso clínico e dos exames complementares possibilitou o diagnóstico de acalásia idiopática (sorologia negativa para Chagas).

A paciente foi encaminhada para um cirurgião, para discutir tratamento cirúrgico, e para um endoscopista, para avaliar a possibilidade de tratamento endoscópico com dilatação pneumática da cárdia como alternativa à cirurgia.

Foi feita a tentativa de tratamento com nitrato sublingual às refeições, sem sucesso pela ocorrência de efeitos colaterais (hipotensão e mal-estar).

A paciente optou por tratamento cirúrgico, que consistiu em cardiomiectomia e fundoplicatura por laparoscopia, com resultado satisfatório após um seguimento curto de seis meses, definido pela melhora substancial da disfagia e por recuperação do peso.

LEITURAS RECOMENDADAS

Achkar E. Zenker's diverticulum. *Dig Dis.* 1998;16(3):144-51.

Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1083-9.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Fornari F, Farré R, van Malenstein H, Blondeau K, Callegari-Jacques SM, Barros SG. Nutcracker oesophagus: association with chest pain and dysphagia controlling for gastro-oesophageal reflux. *Dig Liver Dis.* 2008;40(9):717-22.

Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology.* 2010;139(2):369-74.

Goyal RK, Glancy JJ, Spiro HM. Lower esophageal ring. 2. *N Engl J Med*. 1970;82(24):1355-62.

Henry MA, Harbermann MC, Rocha OM. Esophageal motor disturbances in progressive systemic sclerosis. *Dis Esophagus*. 1999;12(1):51-3.

Hurwitz AL, Way LW, Haddad JK. Epiphrenic diverticulum in association with an unusual motility disturbance: report of surgical correction. *Gastroenterology*. 1975;68(4 Pt 1):795-8.

Kaye MD. Oesophageal motor dysfunction in patients with diverticula of the mid-thoracic oesophagus. *Thorax*. 1974;29(6):666-72.

Lazarescu A, Karamanolis G, Aprile L, De Oliveira RB, Dantas R, Sifrim D. Perception of dysphagia: lack of correlation with objective measurements of esophageal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(12):1292-7, e336-7.

Marshall JB, Kretschmar JM, Diaz-Arias AA. Gastroesophageal reflux as a pathogenic factor in the development of symptomatic lower esophageal rings. *Arch Intern Med*. 1990;150(8):1669-72.

Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1526-33.

Said A, Brust DJ, Gaumnitz EA, Reichelderfer M. Predictors of early recurrence of benign esophageal strictures. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1252-6.

Sifrim D, Fornari F. Non-achalasic motor disorders of the oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(4):575-93.

Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut*. 2001;49(1):145-51.

Spechler SJ. AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology*. 1999;117(1):233-54.

Younes M, Henson DE, Ertan A, Miller CC. Incidence and survival trends of esophageal carcinoma in the United States: racial and gender differences by histological type. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(12):1359-65.

Esôfago: doença do refluxo gastresofágico

Antônio de Barros Lopes
Roberta Reichert

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 32 anos, branco, comparece à consulta devido a pirose e regurgitação. Relata que os sintomas iniciaram há quatro meses e que ocorrem de três a quatro vezes durante a semana. O paciente afirma não apresentar disfagia ou emagrecimento. Ao realizar exame, tem bom estado geral, com índice de massa corporal (IMC) de 29,7 kg/m² (peso de 78 kg, altura de 1,62 m), abdome indolor, sem massas ou organomegalias.

DEFINIÇÃO

A doença do refluxo gastresofágico (DRGE) é definida, em consenso nacional, como uma doença crônica decorrente de refluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou para os órgãos adjacentes, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofágicos, ou extraesofágicos, associados ou não a lesões teciduais.

EPIDEMIOLOGIA

Utilizando-se o critério de ocorrência de pirose em, pelo menos, uma vez por semana nos últimos 12 meses para o diagnóstico de DRGE, uma metanálise de estudos internacionais observou uma prevalência entre 5 e 20% no ocidente e até 5% no oriente.¹ Estatísticas brasileiras também apresentam grande variabilidade, sendo apontadas prevalências de 11,9%, em inquérito realizado em 22 capitais brasileiras,² e entre 18,2 e 31,3% em Pelotas, no Rio Grande do Sul.^{3,4} Tais diferenças podem ser reais ou atribuídas a variações nos delineamentos e definições utilizadas para o diagnóstico de DRGE. Entretanto, a real prevalência é provavelmente mais elevada do que

as descritas, considerando-se que sintomas atípicos associados à DRGE não foram incluídos nesses trabalhos populacionais.

PATOGÊNESE

O refluxo de conteúdo gástrico para o esôfago é um evento fisiológico que ocorre em indivíduos saudáveis, principalmente no período pós-prandial. Entretanto, quando ele causa sintomas, com ou sem lesão tecidual, passa a ser denominado DRGE. A patogênese da DRGE é associada a múltiplos fatores, frequentemente coexistentes, de alterações anatômicas e funcionais na junção esofagogástrica (barreira antirrefluxo), na depuração (*clearance*) esofágica, na resistência epitelial da mucosa, na acomodação e motilidade gástricas e também na percepção ou na sensibilidade aos sintomas.

Junção esofagogástrica (JEG). A JEG é composta pelo arranjo sincicial do esfíncter esofágico inferior (EEI) e pelo diafragma crural. Essa associação funciona como uma *barreira antirrefluxo* (BAR), ocluída em condições basais, evitando refluxo do conteúdo gastroduodenal. O

EEI parece ser responsável por 90% da pressão basal na BAR enquanto o diafragma crural contribui com o restante da pressão. Fisiologicamente, durante a deglutição de alimentos, a pressão do EEI reduz-se rapidamente e permanece próxima a zero, durante seis a oito segundos, enquanto a onda peristáltica propaga-se ao longo do corpo esofágico, conduzindo o bolo alimentar ao estômago. Em situações de aumento da pressão intra-abdominal (p. ex., inspiração, defecação, micção, tosse), o diafragma crural exerce importante papel no reforço ao EEI, ocasionando o rápido aumento da pressão da BAR em 30 a 90 mmHg acima da pressão de repouso.

Relaxamento transitório do EEI (RTEEI). O RTEEI corresponde a episódios rápidos de relaxamento conjunto do EEI e do diafragma crural, induzido pela distensão do fundo gástrico especialmente durante o período pós-prandial. Episódios de RTEEI ocorrem de maneira fisiológica durante a eructação; entretanto, em pacientes com DRGE, são mais frequentemente associados a refluxo de conteúdo gastroduodenal. Portanto, o relaxamento transitório do EEI é o principal mecanismo responsável pelo refluxo gastresofágico, tanto em indivíduos normais (refluxo fisiológico) quanto em indivíduos com DRGE (refluxo patológico).

Hipotonia do EEI. Esse mecanismo é o menos comum da DRGE. Constatada hipotonia, esta pode causar refluxo livre, mesmo sem a presença de hérnia hiatal.

Hérnia de hiato. A hérnia hiatal é uma alteração anatômica resultante da flacidez dos ligamentos frenoesofágicos, causando perda da superposição dos componentes intrínsecos (EEI) e extrínseco (crura diafragmática) da BAR. Tal alteração é associada à DRGE devido à diminuição da pressão de repouso da BAR e, portanto, à sua eficácia. Além da diminuição da competência da BAR, a hérnia hiatal contribui para o refluxo sobreposto (rerrefluxo) (Fig. 37.1).

Depuração esofágica. A disfunção da peristalse esofágica tanto primária quanto secundária (menor amplitude das contrações do corpo esofágico e maior número de contrações não propagadas) e também a redução do transporte da saliva ao esôfago distal propiciam um maior tempo de exposição da mucosa esofágica ao material refluído.

Ruptura das junções interepiteliais (*tight junctions*) e alargamento dos espaços intercelulares do epitélio esofágico. A exposição do epitélio colunar

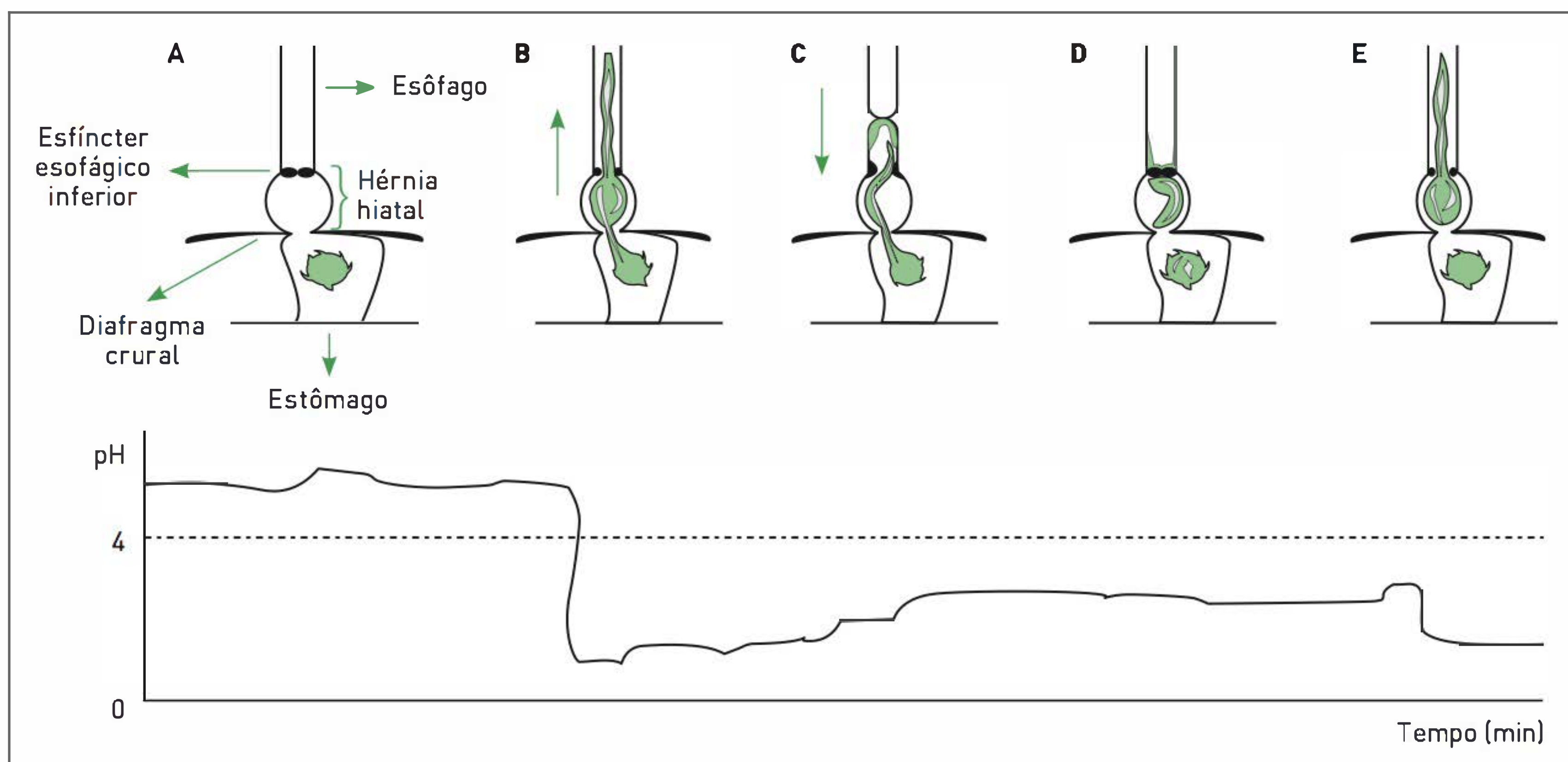


FIGURA 37.1

Mecanismo pelo qual a hérnia hiatal deslizante provoca refluxo gastresofágico. (A) Relações entre EEI, diafragma e saco herniário. (B) Após um episódio de refluxo, uma onda peristáltica conduz o conteúdo refluído do esôfago em direção ao estômago. (C) Término da onda peristáltica com retenção de material refluído na hérnia. (D) Reservatório intratorácico de suco gástrico. (E) Deglutição subsequente, acompanhada de relaxamento do EEI e ascensão do material contido na hérnia (*refluxo sobreposto ou rerrefluxo*). O registro de pHmetria esofágica distal indica que o rerrefluxo é registrado como único episódio de refluxo ácido prolongado.

do esôfago a repetidos episódios de refluxo de conteúdo gastroduodenal induz a ruptura das junções intercelulares e aumento dos espaços intercelulares. Tal fenômeno, observado por meio da microscopia eletrônica em pacientes com DRGE, permite a penetração do material refluxado no epitélio esofágico e a sensibilização das terminações nervosas presentes no local. A reversão desse processo com o tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBPs) reforça a associação à DRGE.

Constituição do material refluxado e duração do contato. Estes são considerados fatores determinantes no desenvolvimento das manifestações clínicas, histológicas e endoscópicas da DRGE. O Ácido clorídrico (HCl) isoladamente é lesivo, para o epitélio esofágico quando em pH menor do que 1,3. A adição de pepsina e dos sais biliares potencializa esse efeito lesivo, especialmente em pH entre 1,5 a 3 (faixa de pH usual do suco gástrico) e pH menor do que 2, respectivamente. Com pH maior do que 3,5 (valor atingido pela maioria dos pacientes em tratamento com IBPs), a pepsina, o ácido e os sais biliares conjugados tornam-se inócuos. Entretanto, com o pH entre 6,5 a 8,5, a tripsina e os sais biliares não conjugados podem causar dano.

Sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) e obesidade (IMC > 30 kg/m²). Tanto sobrepeso quanto obesidade apresentam associação claramente estabelecida, não só com as ocorrências de DRGE e hérnia hiatal, mas também com esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago.

Tabagismo, consumo de álcool, dieta rica em gorduras e baixa ingestão de frutas e verduras. Estudos observacionais têm descrito a associação desses hábitos à presença de refluxo gastresofágico.

SINAIS E SINTOMAS

■ Apresentações típicas

A forma mais frequente de apresentação da DRGE são os sintomas típicos: pirose e regurgitação. A pirose é um bom marcador do refluxo gastresofágico, pois, na maioria dos pacientes com esse sintoma, quando examinados, é comprovada a presença de refluxo patológico. A intensidade dos sintomas não prediz a presença ou a gravidade da esofagite e a presença de complicações, tais como a estenose péptica, o epitélio de Barrett, as displasias ou o adenocarcinoma.

Afinal, o que é azia?

Quando questionado para leigos, o termo azia pode corresponder à descrição de pirose, regurgitação ou

queimação epigástrica. É de grande importância que o médico questione qual sintoma o paciente deseja expressar. Por consenso, pirose e regurgitação são definidos respectivamente como sensação de queimação que se irradia desde o epigástrio até a base do pescoço, podendo atingir a garganta, e retorno de conteúdo alimentar até a boca.

■ Apresentações atípicas

Além dos sintomas típicos, vários outros podem ser relatados por pacientes com DRGE, tais como dor torácica retroesternal, disfagia não obstrutiva, tosse crônica, asma brônquica, pneumonias de repetição, pigarro, rouquidão, sonolência diurna. Esses sintomas *atípicos* não são bons marcadores para refluxo, podendo também ocorrer em outras doenças. Quando presentes isoladamente, ou acompanhados por pirose com baixa intensidade, necessitam de uma investigação criteriosa para realização do diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO

■ Clínico

O diagnóstico de DRGE é essencialmente clínico e estabelecido em pacientes com sintomas típicos que ocorram em uma frequência de, pelo menos, duas vezes por semana, nos últimos um a dois meses. A investigação complementar é indicada somente para pacientes com sintomas/sinais de alarme (p. ex., disfagia, odinofagia, emagrecimento, anemia, hemorragia digestiva), naqueles com mais de 40 anos de idade e naqueles com sintomas atípicos ou com doença refratária ao tratamento com IBPs. Teste terapêutico com IBPs em pacientes com manifestações típicas ou atípicas sem sintomas ou sinais de alarme tem sido utilizado, pois diminui a necessidade de exames complementares.

■ Endoscópico

O exame endoscópico tem como objetivo avaliar as complicações da DRGE. Esse exame apresenta baixa sensibilidade diagnóstica, principalmente em pacientes com sintomas atípicos, e somente 30 a 60% manifestarão esofagite erosiva ou complicações como esôfago de Barrett ou estenose péptica. A erosão, ou quebra de mucosa, característica da esofagite péptica, é o achado mais frequente por meio de endoscopia digestiva alta (EDA) e, quando presente, é suficiente para confirmar o diagnóstico de DRGE. Os indivíduos sintomáticos, mas com exame endoscópico sem erosões (*nonerosive*

reflux disease [NERD]), constituem o grupo majoritário de pacientes com DRGE.

■ Radiológico

O exame radiológico contrastado do esôfago é indicado na presença de disfagia e/ou para melhor avaliar as dimensões de hérnia hiatal deslizante (Fig. 37.2).

■ pHmétrico

A pHmetria esofágica prolongada identifica e quantifica o refluxo ácido e pode apontar o índice de sintomas (correlação entre sintomas, do tipo pirose ou dor, e episódios de refluxo ácido observados durante o exame). É específica para refluxo ácido, mas pode ser falsamente negativa em pacientes com refluxo fracamente ácido (pH 4 a 7) ou alcalino (pH > 7), apresentando sensibilidade de aproximadamente 80%. Não é indicada como exame de rotina, sendo realizada somente em pacientes com sintomas típicos sem melhora com IBP, avaliação pré-operatória ou com sintomas atípicos sem resposta ao teste terapêutico.

■ Manométrico

O estudo manométrico do esôfago é bastante significativo quando associado à pHmetria no diagnóstico diferencial em

pacientes com disfagia e/ou dor retroesternal, ou na suspeita de espasmo esofágico difuso, acalásia ou esclerose sistêmica progressiva. Os achados observados na manometria convencional não são específicos para o diagnóstico de DRGE.

■ ImpedanciopHmetria intraluminal

A impedanciometria intraluminal registra trânsito de cargas elétricas pelo esôfago e pode identificar a sua consistência (p. ex., gasoso, líquido ou misto). Quando esse método é associado à pHmetria, é possível observar refluxo de conteúdo gastroduodenal e seu pH, sendo identificados episódios de refluxo ácido (pH < 4), fracamente ácido (pH 4 a 7) ou alcalino (pH > 7). Essa associação de métodos aumenta a constatação de DRGE, principalmente em indivíduos refratários ao uso de IBP.

■ Histopatológico

A realização de biópsia do esôfago, com aspecto normal ou com esofagite erosiva, tem sido desencorajada e deve ser utilizada somente em casos de suspeita de esôfago de Barrett, presença de lesões ulceradas/estenosadas, suspeita de neoplasias ou lesões sugestivas de infecções oportunistas.

COMPLICAÇÕES

■ Estenose péptica

Trata-se de estenose no esôfago distal secundário a esofagite acentuada ou úlcera esofágica.

■ Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett é uma metaplasia intestinal especializada com células caliciformes no esôfago distal. Ele tem como achado endoscópico a presença de epitélio róseo, semelhante à mucosa gástrica acima da transição esofagogástrica (Fig. 37.3). É classificado como esôfago de Barrett (EB) curto (< 3 cm) ou longo (> 3 cm). O EB está associado a adenocarcinoma do esôfago. Estimativas sugerem que, anualmente, 0,5 a 1,0% dos pacientes com EB desenvolverão adenocarcinoma de esôfago. Quanto mais longo o segmento metaplásico, maior a chance do surgimento de malignidade. Diagnosticado o EB, deve-se realizar acompanhamento endoscópico com protocolos de biópsias seriadas do segmento afetado para diagnosticar precocemente displasias ou neoplasia.

■ Adenocarcinoma

O adenocarcinoma também constitui uma complicação da doença e está localizado no esôfago distal.

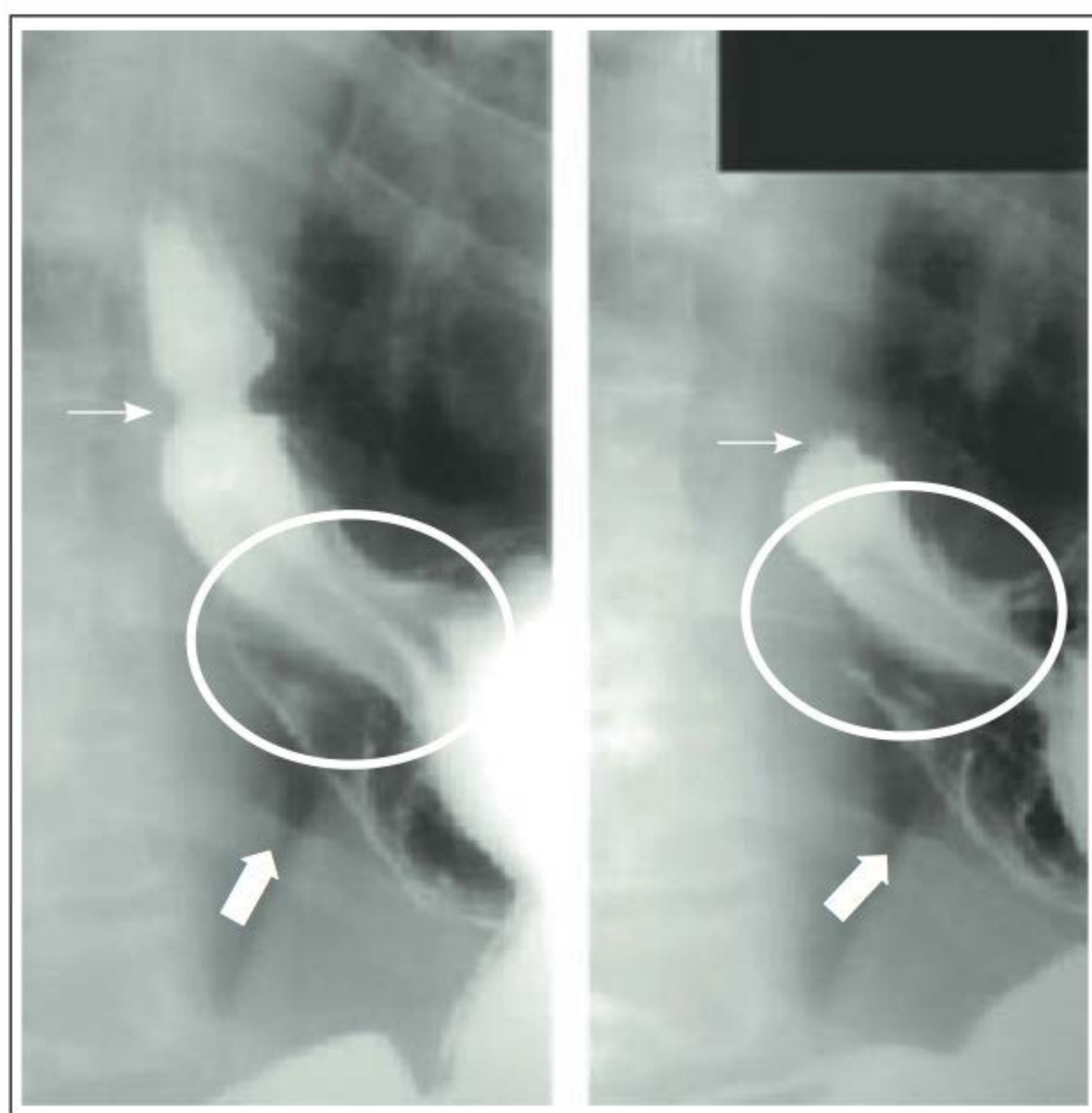


FIGURA 37.2

Imagem radiológica de hérnia hiatal. Dentro do tórax, pode-se observar estreitamento concêntrico do esfíncter esofágico inferior (seta final), não coincidente com diafragma (seta larga). Acima do diafragma, tem-se pregas gástricas projetadas no tórax (círculo).

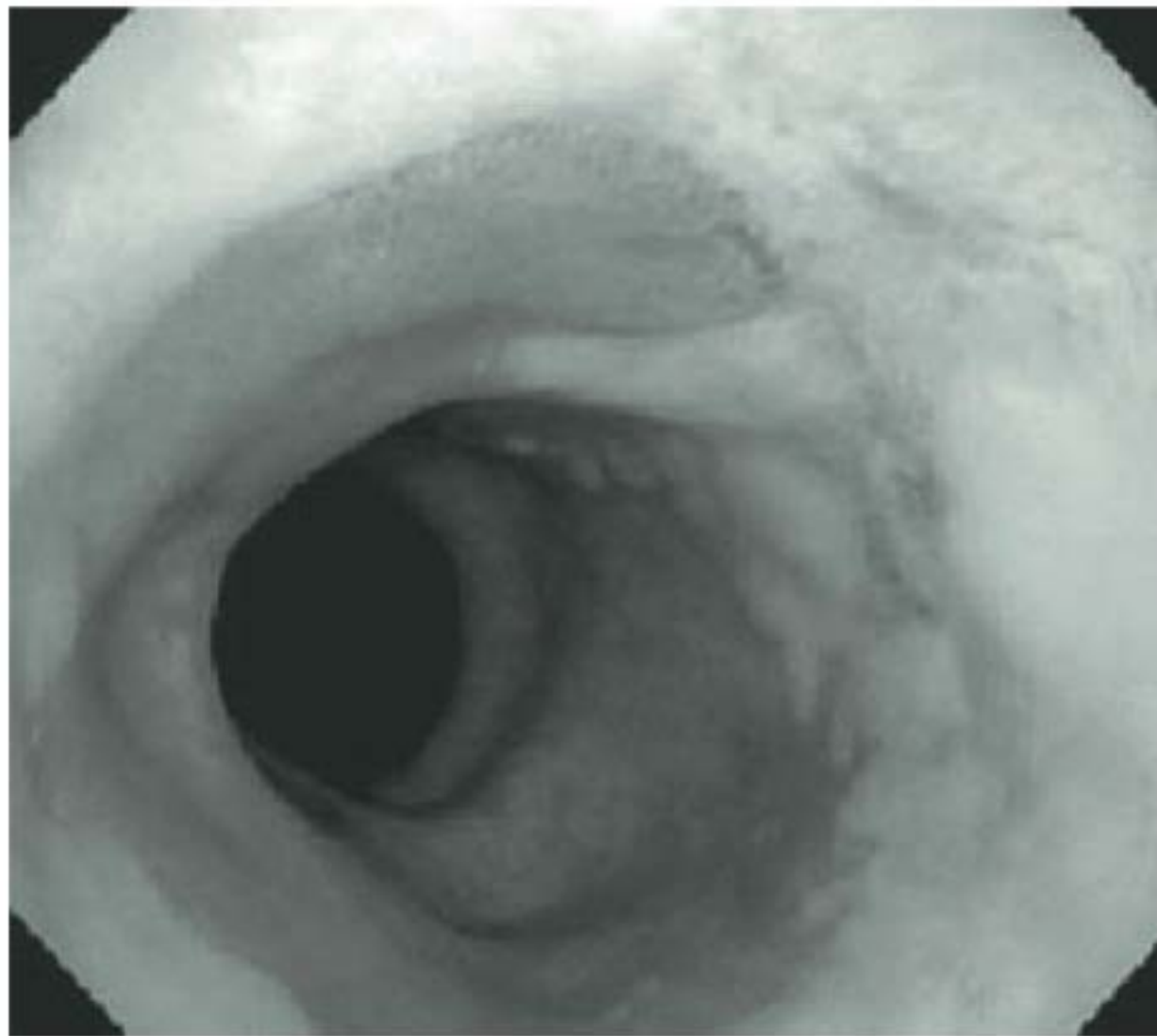


FIGURA 37.3

Esôfago de Barrett. Projeção de epitélio de cor salmão para além da junção esofagogástrica. Realizou-se biópsia e foi confirmada metaplasia intestinal especializada com células caliciformes.

TRATAMENTO

É importante a conscientização dos pacientes sobre a cronicidade da DRGE, sua tendência à recorrência e a importância da adesão ao tratamento para efetivação do controle dos sintomas.

Medidas comportamentais. Essas medidas devem ser indicadas para todos os pacientes, mesmo aqueles em uso de tratamento farmacológico. Há evidências de que essas medidas, quando seguidas pelos pacientes, propiciam significativa melhora dos sintomas, principalmente no que se refere aos sintomas noturnos (Quadro 37.1).

Farmacológico. O tratamento clínico com fármacos que reduzem a secreção de ácido pelo estômago tem

eficácia no controle dos sintomas, na cicatrização das lesões e na diminuição das complicações, tais como ulcerações e estenoses esofágicas, com mínimos efeitos adversos. Os principais fármacos em uso são os IBPs, os antagonistas dos receptores de histamina tipo 2 (ARH2) e os pró-cinéticos. Os IBPs são os fármacos mais eficazes e seguros no tratamento da DRGE, tanto no controle inicial dos sintomas quanto na terapia de manutenção. Segundo o Consenso Brasileiro,⁶ o tratamento inicial para pacientes com sintomas típicos de DRGE deve ser com IBPs em dose simples (p. ex., omeprazol, 20 mg), por quatro a oito semanas, ou alternativamente com ARH2. É frequente o retorno dos sintomas após a interrupção dos fármacos, em especial se medidas comportamentais não forem instituídas e fatores de risco identificados e controlados. Em casos de recorrência frequente de sintomas com a interrupção de IBPs, o uso contínuo deve ser instituído. O medicamento deve ser administrado 30 minutos antes das refeições (antes do café da manhã para pacientes com sintomas diurnos e antes do jantar para aqueles com sintomas noturnos). Em pacientes com sintomas atípicos, deve-se administrar os IBPs em dose dupla, por períodos prolongados de até três meses, antes de ser observada melhora significativa nos sintomas.

Em relação à influência do *Helicobacter pylori* (HP) na DRGE, há evidências de que a erradicação do HP não piora a pirose e também não aumenta a prevalência de esofagite erosiva.

Cirúrgico. O tratamento cirúrgico pode ser considerado em pacientes com diagnóstico de DRGE confirmado por EDA e/ou pHmetria apresentando difícil controle de sintomas com IBP, necessidade de tratamento contínuo para controle dos sintomas, principalmente em jovens (< 40 anos) e dificuldades financeiras para a aquisição de IBPs continuamente.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente desse caso apresenta sintomas típicos de DRGE: idade, apresentação clínica e ausência de sintomas/sinais de alarme sugerem que não há necessidade de investigação adicional do caso.

O diagnóstico clínico de DRGE baseia-se na história clínica e na resposta ao teste terapêutico.

O tratamento inicial deve ser realizado com orientação de medidas não farmacológicas e IBPs em dose única ou antagonistas dos receptores de histamina tipo 2 por quatro a oito semanas. É de grande importância a orientação para perda de peso.

Deve-se realizar investigação adicional se o paciente for refratário ao tratamento orientado, porém não deve

QUADRO 37.1 Medidas comportamentais para tratamento da DRGE

- Elevar a cabeceira da cama (15 cm).
- Ingerir os alimentos citados com moderação e de acordo com os sintomas: cítricos, café, chocolate, bebidas alcoólicas, produtos à base de tomate, alimentos gordurosos, menta.
- Evitar uso de anticolinérgicos, teofilina, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores dos canais de cálcio, agonistas β -adrenérgicos, alendronato.
- Evitar deitar por 2 horas após as refeições.
- Evitar refeições volumosas.
- Reduzir ou abandonar completamente o tabagismo.
- Reduzir peso em casos de indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

Fonte: Adaptado de Moraes-Filho e colaboradores.⁵

ser feita caso o indivíduo apresente melhora dos sintomas e nova crise em algumas semanas, uma vez que a recidiva dos sintomas é comum.

REFERÊNCIAS

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.
2. Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):122-7.
3. Farid N, Costa JSD, Nader GA, Motta GLCL. Prevalência de pirose em Pelotas, RS, Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(1):31-4.
4. Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and associated factors. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):116-21.
5. Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal

reflux disease: proposal for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241-8.

6. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(1):99-115.

LEITURAS RECOMENDADAS

Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):537-42.

Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211.

Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nren O. Symptomatic gastroesophageal reflux disease as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.

Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997;336(13):924-32.

Estômago: doença ulcerosa péptica – duodenal e gástrica

Paula Stefenon

Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 52 anos, comparece ao consultório médico devido à dor epigástrica com sensação de queimação que piora em jejum e alivia com a ingestão alimentar. Ela relata que esse quadro iniciou há cerca de três meses e que acorda à noite com dor abdominal. A paciente utiliza de forma crônica anti-inflamatórios para tratamento de dores articulares e apresenta-se obesa e hipertensa. Ela nega emagrecimento, náuseas ou vômitos e afirma ter realizado colecistectomia. Ao efetuar exame, a paciente apresenta bom estado geral, discreto descoramento, abdome com ruídos hidroaéreos presentes, flácido, dor à palpação profunda de epigastro, sem massa ou megalias. No hemograma, verificou-se hemoglobina de 11,1 g/dL; hematócrito de 33%; volume corpuscular médio (VCM) de 78 fL. Solicita-se, então, endoscopia digestiva alta (Fig. 38.1).

DEFINIÇÃO

As úlceras pépticas são lesões da mucosa gastrintestinal com, no mínimo, 0,5 cm que penetram na camada muscular da mucosa. Falhas menores são denominadas erosões. O termo úlcera péptica é utilizado tanto para úlceras gástricas quanto para duodenais causadas por diversos mecanismos fisiopatológicos.

As úlceras gástricas são subdivididas em proximais, localizadas no corpo gástrico, e distais, encontradas no antro e na incisura angular, sendo mais frequentes na pequena curvatura. As duodenais localizam-se principalmente na parede anterior ou posterior do bulbo duodenal.

EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 10% dos habitantes de países ocidentais desenvolvem úlcera péptica em algum momento da vida. Nesses países, a úlcera duodenal é mais frequente do que

a gástrica. A idade em que há mais ocorrências é entre 20 e 50 anos, e a maioria dos pacientes afetados são homens. O risco de recorrência da úlcera péptica sem tratamento ultrapassa 50% em 12 meses.

Embora tenha ocorrido um declínio da prevalência da úlcera péptica nas últimas décadas devido à descoberta e ao tratamento do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), as taxas de doença ulcerosa complicada com hemorragia ou perfuração não apresentaram reduções significativas.

ETIOLOGIA

No Quadro 38.1, estão relacionadas as causas de úlceras pépticas, sendo o *H. pylori* e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) as principais.

Helicobacter pylori. O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa espiralada, de transmissão fecal-oral. Ele está associado a gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma e linfoma gástricos. Essa bactéria é en-

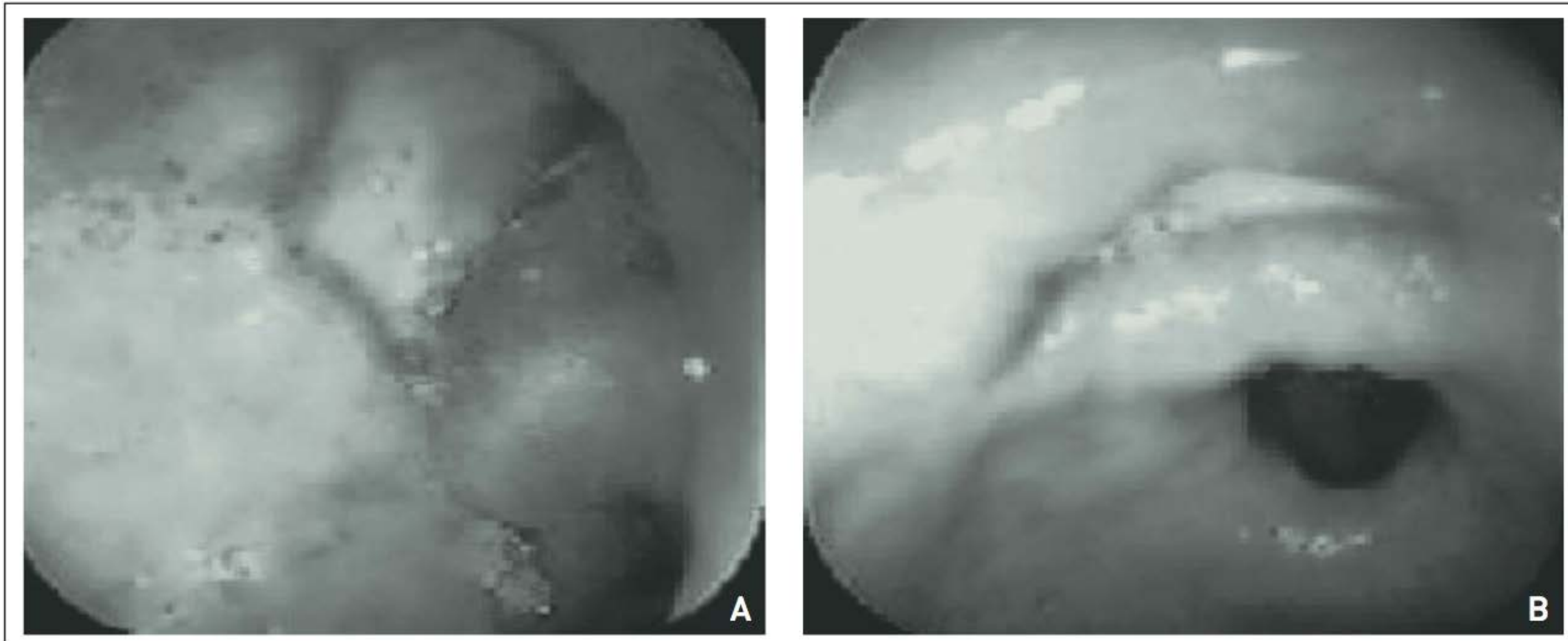


FIGURA 39.1

Imagens endoscópicas de úlcera ativa em região de antro pré-pilórico.

dêmica nos países em desenvolvimento, estimando-se que metade da população mundial esteja infectada. O risco estimado de úlcera péptica é de três a oito vezes maior nos pacientes com *H. pylori* em relação aos que não apresentam a bactéria. Entretanto, a maioria das pessoas infectadas é assintomática, pois o desenvolvimento de doença ulcerosa ou de neoplasia gástrica depende da interação no estômago entre a genética do hospedeiro, os fatores de virulência, a dieta e o ambiente. Cerca de 90 a 95% dos pacientes com úlcera duodenal e 70 a 80% dos pacientes com úlcera gástrica são *H. pylori* positivos.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Os AINEs são uma causa comum de doença ulcerosa péptica, sendo que a sua prevalência vem crescendo devido à facilidade de acesso a essas medicações. Estima-se que os AINEs tenham uma associação de 1 a 4% por ano com eventos gastrintestinais, sendo estes relacionados à dose e à duração do tratamento, à idade (idosos apresentam maior risco), ao uso concomitante de corticosteroides e à comorbidades (principalmente cardiopatias).

Afinal, fisiopatologicamente, como os AINEs ocasionam úlcera péptica?

Os AINEs podem agredir a mucosa gastrintestinal por meio de efeitos tópicos e sistêmicos. No suco gástrico ácido, os AINEs fracamente ácidos (p. ex., ácido acetilsalicílico) apresentam-se na forma não ionizada, podendo penetrar livremente nas células gástricas. No ambiente neutro intracelular, os íons H^+ dissociam-se, tornando a molécula do medicamento uma carga negativa que se concentra no interior da célula, uma vez que não pode cruzar a membrana. Lesões superficiais da mucosa podem ocorrer minutos após a ingestão de AINEs. O uso de cápsulas com proteção entérica e a administração parenteral ou retal não parecem reduzir o risco de úlceras gastrintestinais, sugerindo que a formação decorre principalmente da ação sistêmica dos AINEs.

Os AINEs inibem as cicloxigenases, reduzindo o *pool* de prostaglandinas que atuam na proteção gástrica e na reparação do epitélio. Inibição da síntese de prostaglandinas resulta em redução da secreção epitelial de muco e bicarbonato, diminuição do fluxo sanguíneo, menor reparação da mucosa e suscetibilidade ao dano péptico.

QUADRO 38.1 Causas de úlceras pépticas

- Infeciosa – *Helicobacter pylori*
- Medicamentosa – AINEs
- Malignas – Neoplasia gástrica, duodenal, linfoma
- Estados hipersecretores – Síndrome de Zollinger-Ellison
- Idiopáticas – Úlceras de estresse

PATOGÊNESE

A mucosa gastrintestinal está em constante processo de descamação e regeneração. O aumento dos fatores agressivos ou a redução dos fatores de proteção e regeneração acarretam lesão da mucosa gástrica, podendo favorecer o aparecimento da úlcera.

Fatores agressivos:

- Aumento na secreção de ácido clorídrico (HCl) devido aos seguintes fatores:
 - aumento da população de células parietais;
 - maior sensibilidade das células parietais à gastrina, à histamina e à acetilcolina;
 - menor sensibilidade da célula G (produtora de gastrina) aos mecanismos inibitórios (*feedback* negativo com a redução do pH luminal e somatostatina);
- Aumento do pepsinogênio.
- Fatores ambientais.
 - alimentação, medicamentos, hábito de fumar, estado emocional, infecção pelo *H. pylori*.

A redução da defesa e da reparação causada principalmente devido a menor disponibilidade endógena das prostaglandinas ocasionam os seguintes fatores:

- redução da produção de muco e bicarbonato pelas células epiteliais;
- redução do fator de crescimento epitelial;
- redução do fluxo sanguíneo;
- redução da capacidade de replicação do epitélio.

SINAIS E SINTOMAS

A apresentação típica de úlcera péptica consiste em episódios recorrentes de dor epigástrica, podendo ter irradiação para o dorso e outras regiões do abdome ou do tórax. A dor é geralmente descrita como uma sensação de queimação ou de estômago vazio, que melhora após a ingesta alimentar e piora com o jejum prolongado. O paciente pode despertar à noite devido à dor. Náuseas, vômitos e pirose (mimetizando refluxo gastresofágico) podem ser sintomas relacionados. O exame físico é inespecífico na ausência de complicações.

Em caso de perfuração aguda, o paciente apresenta-se com dor abdominal intensa, sinais de irritação peritoneal e abdome em tábua, além de ar intraperitoneal ao exame de imagem. Já na hemorragia, o paciente manifesta hematêmese ou melena, alterações hemodinâmicas e anemia. Saciedade, incapacidade de ingerir alimentos, náuseas, vômitos e perda de peso são formas de apresentação de obstrução do esvaziamento gástrico.

DIAGNÓSTICO

■ Clínico

O diagnóstico clínico fundamenta-se em sinais e sintomas apresentados pelo paciente e na avaliação dos fatores de

risco, como baixa condição socioeconômica, tabagismo e uso de AINEs.

■ Anatômico

A endoscopia é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico anatômico das úlceras pépticas. Ela deve ser realizada em pacientes com sintomas persistentes ou recorrentes, ou com sinais de alarme (Quadro 38.2). Em pacientes com menos de 45 anos, sem sinais de alarme, pode ser feito teste terapêutico, associado a um teste não invasivo para *H. pylori*. Na realização de endoscopia, deve-se efetuar também biópsia das bordas da lesão ulcerada e de antro e corpo para a identificação do *H. pylori*. É importante ressaltar que podem ocorrer resultados falso-negativos em pacientes que recebem tratamento com inibidores da bomba de prótons, bismuto ou antibióticos, devendo a administração desses medicamentos ser suspensa por, pelo menos, duas semanas antes do exame quando possível.

A radiografia contrastada com bário do trato gastrintestinal superior também pode evidenciar a presença de úlceras pépticas, mas sua utilização atual foi substituída pela endoscopia digestiva alta, não apenas devido à sua maior acurácia, mas também pela vantagem de permitir o diagnóstico histológico, além de possibilitar a pesquisa do *H. pylori*.

■ Laboratorial

Os exames laboratoriais podem ser utilizados no diagnóstico de infecção pelo *H. pylori*. Há três métodos não invasivos para a identificação da bactéria.

- Teste sorológico. Nesse teste, a IgG está elevada em indivíduos contaminados pelo *H. pylori*, mas isso não significa infecção ativa, uma vez que os títulos diminuem vagarosamente. A vantagem do método é que a IgG não se apresenta negativa com o uso de inibidores da bomba de prótons.
- Teste respiratório de atividade da urease utilizando ureia com carbono marcado. Este é um método

QUADRO 38.2 Sinais de alarme em pacientes com dispepsia

Idade > 55 anos
 História familiar de câncer gastrintestinal alto
 Sangramento gastrintestinal agudo ou crônico, incluindo deficiência de ferro inexplicada
 Icterícia
 Linfonodo supraclavicular esquerdo (nódulo de Virchow)
 Massa abdominal palpável
 Vômitos persistentes
 Disfagia progressiva
 Perda de peso

mais caro, mas sua positividade sempre significa infecção ativa, pois se torna negativo logo após a erradicação do *H. pylori*. Esse teste pode ser usado para confirmar a erradicação da bactéria em quatro a seis semanas após o tratamento. Na realização desse teste, o paciente ingere ureia marcada com carbono 14 (radioativo) ou carbono 13 (não radioativo). Esse último, por não ser radioativo, é seguro, podendo ser utilizado em mulheres grávidas, em crianças e também para transporte de um local para outro (análise laboratorial em outra localidade). Se o organismo estiver presente, ele transforma a ureia em amônia e dióxido de carbono marcado. Este pode ser detectado e quantificado no ar expirado, 30 minutos mais tarde, em um balão de coleta. O teste apresenta excelentes sensibilidade (90%) e especificidade (96%).

- Outra opção é a pesquisa de antígenos nas fezes, que identifica antígenos do *H. pylori* nas fezes dos pacientes por meio de reação imunoenzimática, com uma sensibilidade e especificidade acima de 90%. É capaz de detectar a infecção após uma semana de suspensão dos inibidores da bomba de prótons, sendo bastante conveniente para a pesquisa da bactéria na população pediátrica.

COMPLICAÇÕES

■ Sangramento

Úlceras gástricas e duodenais são a principal causa de hemorragia digestiva alta não varicosa, consistindo em uma condição médica comum, que ainda é responsável por alta morbidade do paciente e elevados custos médicos (incidência de 100 hospitalizações/adulto por ano).

■ Perfuração

Úlceras duodenais são responsáveis por 60% dos casos de perfuração por úlceras pépticas, seguidos pelas úlceras antrais e de corpo gástrico, 20% cada uma. *H. pylori* e uso de AINEs são fatores de risco independentes de perfuração por úlceras pépticas.

■ Penetração

Trata-se da penetração da úlcera através da parede, mas sem perfuração livre. Séries cirúrgicas têm observado que ocorre penetração em 20% das úlceras, mas apenas uma pequena proporção torna-se clinicamente evidente. As localizações mais comuns de penetração, em ordem decrescente de frequência, são pâncreas, omento gastro-hepático, trato biliar, fígado, omento maior, mesocolo, colo e estruturas vasculares.

■ Obstrução de saída gástrica

Esta é a complicação menos frequente. A maioria dos casos ocorre em decorrência de úlceras duodenais ou de canal pilórico.

TRATAMENTO

- Suspensão de agentes que contribuem para dispepsia, como AINEs, cigarro e álcool.
 - Terapia antissecretória:
 - Inibidores H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina). Esses inibidores agem bloqueando o receptor H2 existente na membrana da célula parietal, diminuindo de modo significativo a ativação da ATPase K⁺ ativada no canalículo secretor, com consequente bloqueio de aproximadamente 70% da secreção ácida estimulada pela refeição. Todos eles apresentam a mesma eficácia de cicatrização, 60 a 85%, em quatro semanas de tratamento, com um adicional de 10% com a extensão do tratamento por mais quatro semanas.
 - Inibidores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol). Estes são mais eficazes na terapia antissecretória do que os inibidores H2, alcançando uma taxa de melhora de 92 a 100% após quatro semanas de tratamento (sendo todos os representantes desse grupo igualmente eficazes). Eles bloqueiam diretamente a ATPase K⁺ ativada, enzima responsável pela união do H⁺ com o Cl⁻ no canalículo da célula parietal, originando o HCl.
- A terapia antissecretória pode ser suspensa em quatro a seis semanas nos pacientes com úlcera péptica não complicada. Deve-se considerar o mantimento do tratamento para prevenir a recorrência em pacientes com alto risco, definidos pela apresentação de histórico de complicações de úlcera péptica, recorrências frequentes e úlceras gigantes (> 2 cm). No caso de terapia antissecretória de manutenção, é importante confirmar a erradicação do *H. pylori*, descartar a presença de um gastrinoma ou mesmo o uso de AINEs.
- Erradicação do *H. pylori*. Como primeira linha de tratamento, é recomendada a terapia tripla com duração de 7 a 14 dias:
 - Inibidor da bomba de próton: omeprazol, 20 mg, 2 vezes ao dia; pantoprazol, 40 mg, 2 vezes ao dia; ou esomeprazol, 40 mg, 1 vez ao dia.
 - Amoxicilina, 1 g, 2 vezes ao dia.
 - Claritromicina, 500 mg, 2 vezes ao dia.

A cirurgia pode ser considerada em caso de úlcera péptica refratária ao tratamento clínico, mas, com as

opções terapêuticas hoje disponíveis, a indicação cirúrgica tornou-se bem menos frequente.

Controle de tratamento

É importante ressaltar que as lesões gástricas necessitam de controle de cicatrização por meio de endoscopia. Após seis semanas de início do tratamento, deve-se realizar novamente a endoscopia para avaliar a cicatrização da úlcera e tomar decisões terapêuticas, uma vez que, apesar de múltiplas biópsias, em alguns casos, uma neoplasia gástrica pode não ser diagnosticada. Durante o exame de controle, a lesão deve ser minuciosamente examinada e novas biópsias devem ser realizadas se houver ulceração, depressão hiperemiada ou mesmo cicatriz, uma vez que algumas lesões malignas podem cicatrizar com a utilização de antissecretores de última geração.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente em questão apresentava quadro clínico clássico de úlcera péptica, sendo o diagnóstico confirmado por

meio da endoscopia digestiva alta com identificação de úlcera gástrica ativa no antro de cerca de 1 cm de diâmetro. A biópsia da lesão não evidenciou células neoplásicas, e a pesquisa de *H.pylori* foi negativa. Indicou-se suspensão do AINE, e foi prescrito inibidor da bomba de próton por seis semanas, sendo orientada endoscopia de controle após esse período.

LEITURAS RECOMENDADAS

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Magalhães AF, Cordeiro FT, Quilici FA, Machado G, Amarante HMBS, Prolla JC, et al., editores. Endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. Lancet. 2009;374(9699):1449-61.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007;56(6):772-81.

Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician. 2007;76(7):1005-12.

Pâncreas: pancreatite aguda e crônica

Renata Heck

Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 54 anos, branca, procura auxílio médico no serviço de emergência com história de dor abdominal de forte intensidade há um dia, localizada no quadrante superior ao abdome, com irradiação para o dorso. Ela teve três episódios de vômitos nas últimas seis horas e afirma não apresentar diarreia ou febre. Relata já ter sentido crises de dor semelhante anteriormente, porém menos intensas e com alívio espontâneo. Ela também nega a existência de comorbidades. Ao realizar exame, verificam-se índice de massa corporal (IMC) de 31 kg/m², sudorese, taquicardia e se apresenta anictérica, afebril, eupneica, com pressão arterial de 100/74 mmHg; aparelho respiratório: murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios; aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros; abdome com ruídos hidroaéreos diminuídos, depressível, com dor difusa à palpação, fígado palpável no rebordo costal com consistência normal, baço não palpável. Em relação aos exames complementares, obtiveram-se os seguintes resultados: glicose de 250 mg/dL; hemograma com 13.000 leucócitos (3.400-10.000); amilase de 700 U/L (até 220 U/L); lipase de 550 U/L (até 190 U/L); aspartato-aminotransferase (AST) de 100 U/L (11-36 U/L); desidrogenase láctica (LDH): 267 U/L (210-425 U/L). Indica-se internação hospitalar da paciente.

PANCREATITE AGUDA

■ Definição

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória aguda do pâncreas. O quadro clínico varia de formas leves, com acometimento apenas local do órgão, até um bastante grave com disfunção multissistêmica. Enquanto as formas mais leves em geral são processos autolimitados e resolvidos com medidas clínicas, os quadros sistêmicos necessitam de monitoração contínua e apresentam muitas vezes prognósticos reservados e com altos índices de letalidade.

■ Epidemiologia

A incidência varia nos diversos países, estando estimada em cerca de 5,4/100.000 casos por ano na Inglaterra e em

79,8/100.000 por ano nos EUA, tendo como base dados hospitalares. Entretanto, as estimativas de incidência não são exatas, uma vez que o diagnóstico de doença leve pode não ser realizado, e pode ocorrer morte em até 10% dos pacientes com pancreatite grave antes do diagnóstico.

■ Etiologia

As duas principais causas de pancreatite aguda no adulto são a ocorrência de litíase biliar (passagem de cálculos pelo colédoco) e o consumo de álcool. Juntas, essas duas etiologias correspondem a quase 80% dos casos. É importante ressaltar que, pelo conhecimento clássico, o álcool ocasiona pancreatite crônica, sendo que pacientes alcoolistas com quadro clínico de pancreatite aguda já apresentam uma doença crônica de base.

Outras causas conhecidas, porém mais raras, são hipertrigliceridemia, hipercalcemia, fármacos (antirretrovirais para Aids, azatioprina, sulfonamidas, estrógenos, AINEs, inibidores da ECA, etc.), trauma abdominal, infecções virais, fibrose cística, entre outras.

■ Patogênese

Ainda não se conhece o mecanismo patogênico exato da pancreatite aguda. Acredita-se que hidrolases lisossômicas, como a catepsina B, provoquem lesão das células acinares, ativando os zimogênios pancreáticos. O tripsinogênio transforma-se em tripsina, estimulando outras enzimas e desencadeando uma reação inflamatória local com liberação de mediadores inflamatórios (p. ex., calcitriol, leucotrienos, prostaglandinas, etc.). Entretanto, os leucócitos atraídos para o local devido à ação quimiotática desses mediadores passam a liberar enzimas proteolíticas (p. ex., elastase, fosfolipase, etc.), radicais livres e citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral, interleucinas, etc.), o que acarreta, em última instância, lesão e morte celulares. Além disso, há comprometimento da microcirculação, que ocasiona isquemia e edema glandular, estimulando ainda mais a reação inflamatória. É importante notar que esses eventos não se limitam apenas à região peripancreática, podendo, em quadros mais intensos, determinar lesão de múltiplos órgãos, em uma situação conhecida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*) (Fig. 39.1).

Afinal, fisiopatologicamente, como as principais causas desencadeiam o mecanismo patológico da pancreatite aguda?

Cálculo biliar: A obstrução transitória da ampola de Vater pelo cálculo ocasiona um refluxo de bile para dentro do ducto pancreático com consequente elevação súbita da pressão dos canalículos intrapancreáticos, lesando, assim, as células acinares e desencadeando o processo patológico.

Álcool: Além de o etanol e seus metabólitos serem diretamente lesivos às células pancreáticas, o álcool ainda desencadeia a produção de cilindros proteínicos que obstruem os ductos do órgão, elevando a pressão e causando dano celular.

■ Sinais e sintomas

O principal sintoma da pancreatite aguda é a dor abdominal. Esta é localizada no andar superior do abdome, geralmente na região epigástrica e com irradiação para flancos e dorso, podendo ser disposta “em faixa”. Ela

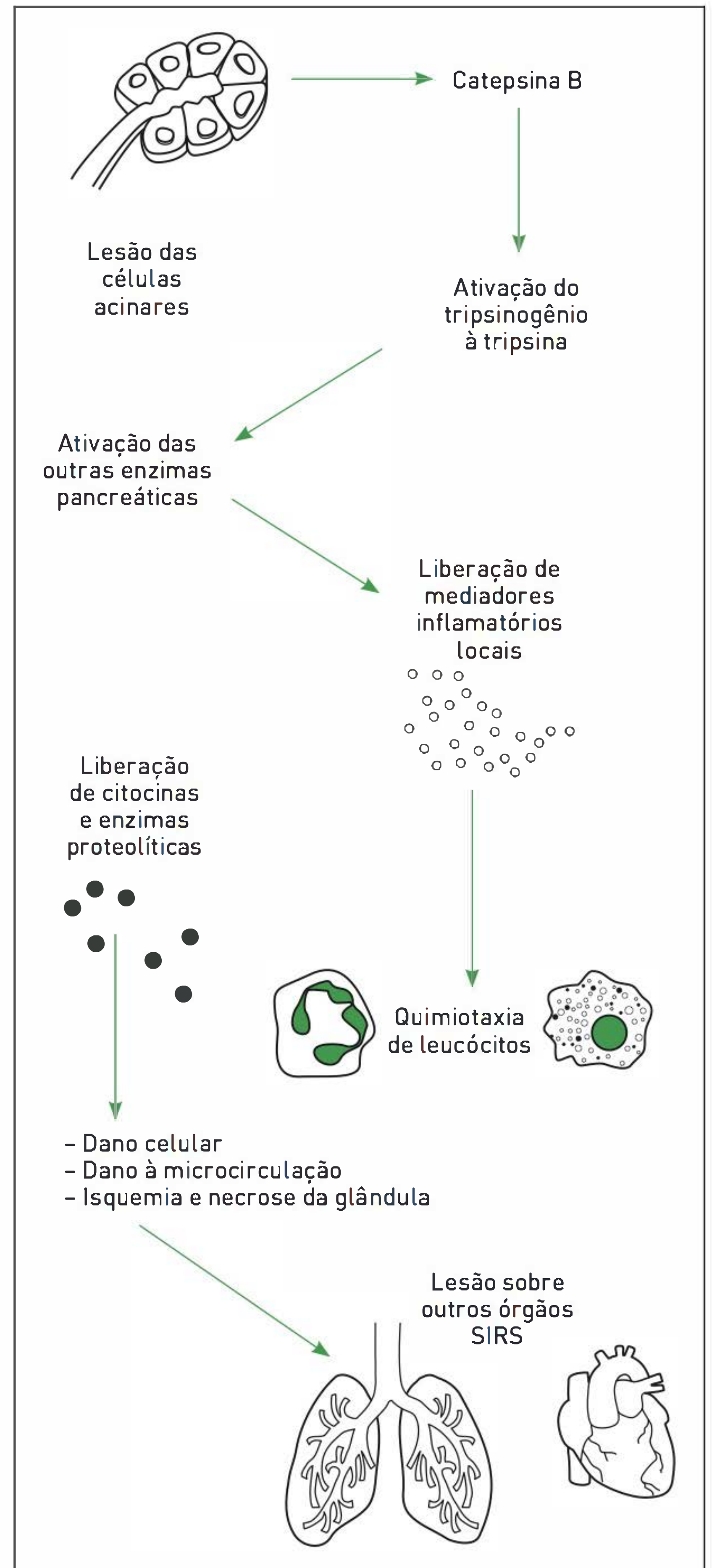


FIGURA 39.1

Fisiopatogenia da pancreatite aguda.

tem início repentino, atingindo seu ápice em cerca de 15 minutos, e mantém-se por dias continuamente. A dor pode aliviar parcialmente com o paciente sentado em posição de flexão anterior do tórax com as coxas flexionadas sobre o abdome. Junto com a dor podem

ocorrer náuseas, vômitos e distensão abdominal. Eventualmente, a doença pode apresentar-se sem dor, caracterizando quadros mais graves, com extenso comprometimento sistêmico.

Os achados do exame físico variam conforme a gravidade da doença, sendo possível observar desde um paciente em bom estado geral e sem sinais de irritação peritoneal, até um quadro de hipotensão grave ou em coma. O paciente pode apresentar-se febril, desidratado, taquicárdico, taquipneico e hipotenso. Em alguns casos, há icterícia, principalmente nos de etiologia biliar, e ela é ocasionada devido à obstrução do colédoco por cálculo ou edema da cabeça do pâncreas.

À palpação, o abdome em geral apresenta hipersensibilidade e rigidez de graus variáveis. Massa abdominal pode ser palpável devido à formação de pseudocisto pancreático. Os sinais de irritação peritoneal não são comuns em apresentações leves da doença devido à localização retroperitoneal do pâncreas.

Podem ocorrer alterações pulmonares, como derrame pleural (principalmente à esquerda), atelectasias e estertores. Nos casos graves, o comprometimento pulmonar pode acarretar síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

O choque pode decorrer tanto por hipovolemia (por perda sanguínea para o retroperitônio nos casos de pancreatite necro-hemorrágica) quanto por vasodilatação sistêmica devido à SIRS.

O sinal de Grey-Turner (equimose nos flancos) e o sinal de Cullen (equimose periumbilical) podem surgir

em casos de pancreatite aguda grave devido à extensão da hemorragia retroperitoneal aos tecidos subcutâneos. Ocasionalmente, ocorre também necrose do tecido adiposo subcutâneo, com formação de nódulos dolorosos e eritematosos nas extremidades. Entretanto, esses achados são de ocorrência rara e manifestam-se apenas tardiamente durante o desenvolvimento da doença.

■ Diagnóstico

Laboratorial

A dosagem das enzimas pancreáticas amilase e lipase (Tab. 39.1), quando três vezes acima dos valores de referência, apresenta alta especificidade para o diagnóstico de pancreatite aguda.

A avaliação precoce com estratificação de risco é essencial para realizar diferenciação entre quadros leves e graves. Existem diversos escores utilizados para prever a gravidade da pancreatite, destacando-se os critérios de Ranson, o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), o índice de gravidade tomográfica e os marcadores séricos (p. ex., proteína C-reativa). Ranson identificou 11 critérios que apresentam significado prognóstico para pancreatite aguda nas primeiras 48 horas (Tab. 39.2). O APACHE II, apesar de mais complexo, está substituindo os critérios de Ranson na avaliação da pancreatite grave devido à vantagem de sua melhor acurácia, além de poder ser utilizado para avaliar a condição diária do paciente.¹

TABELA 39.1 Características das enzimas pancreáticas

	Amilase	Lipase
Início de elevação	3-6 horas	3-6 horas
Tempo de permanência elevada	48-72 horas	7-14 dias
Valores de referência*	Até 220 UI/L	Até 190 U/L
Sensibilidade	85%	85%
Especificidade	70%	80%
Outras doenças que causam elevação	Isquemia intestinal, úlcera péptica perfurada, apendicite aguda, caxumba, colecistite, gestação ectópica rota, ruptura do baço, gravidez, cetoacidose diabética, entre outras	Colecistite, úlcera péptica perfurada, obstrução intestinal, insuficiência venal aguda e doença renal crônica, transplante de órgãos, alcoolismo, cetoacidose diabética, entre outras
Observações	- Os valores podem ser normais no agravamento da pancreatite crônica e na pancreatite aguda decorrente de hipertrigliceridemia - Os níveis séricos não se correlacionam à gravidade da pancreatite	

* Os valores de referência variam conforme o laboratório e o método de mensuração.

TABELA 39.2 Critérios prognósticos de Ranson

	Pancreatite não biliar	Pancreatite biliar
Na admissão		
Idade (anos)	> 55	> 70
Leucócitos totais	> 16.000	> 18.000
Glicemia (mg/dL)	> 200	> 220
LDH (U/L)	> 350	> 400
TGO (U/L)	> 250	> 250
Nas 48 horas iniciais		
Queda do hematócrito (%)	> 10	> 10
Calcemia (mg/dL)	< 8	< 8
PaO ₂ (mmHg)	< 60	-
Déficit de base (mEq/L)	> 4	> 5
Déficit estimado de fluido (L)	> 6	> 4
Aumento da BUN (ureia sérica/18)	> 5	> 2

O número de critérios positivos correlaciona-se à mortalidade (%): 0 a 2: < 1%; 3 a 4: 15%; 5 a 6: 40%; mais de 6: 100%.

Imagem

A tomografia computadorizada (TC) contrastada é atualmente o melhor exame de imagem para casos de doença moderada ou grave (Figs. 39.2 e 39.3). Ela apresenta alta sensibilidade e especificidade, sendo de especial importância para avaliação de prognóstico pela extensão do acometimento abdominal. Na Figura 39.2, tem-se uma imagem tomográfica de pancreatite edematosa leve.

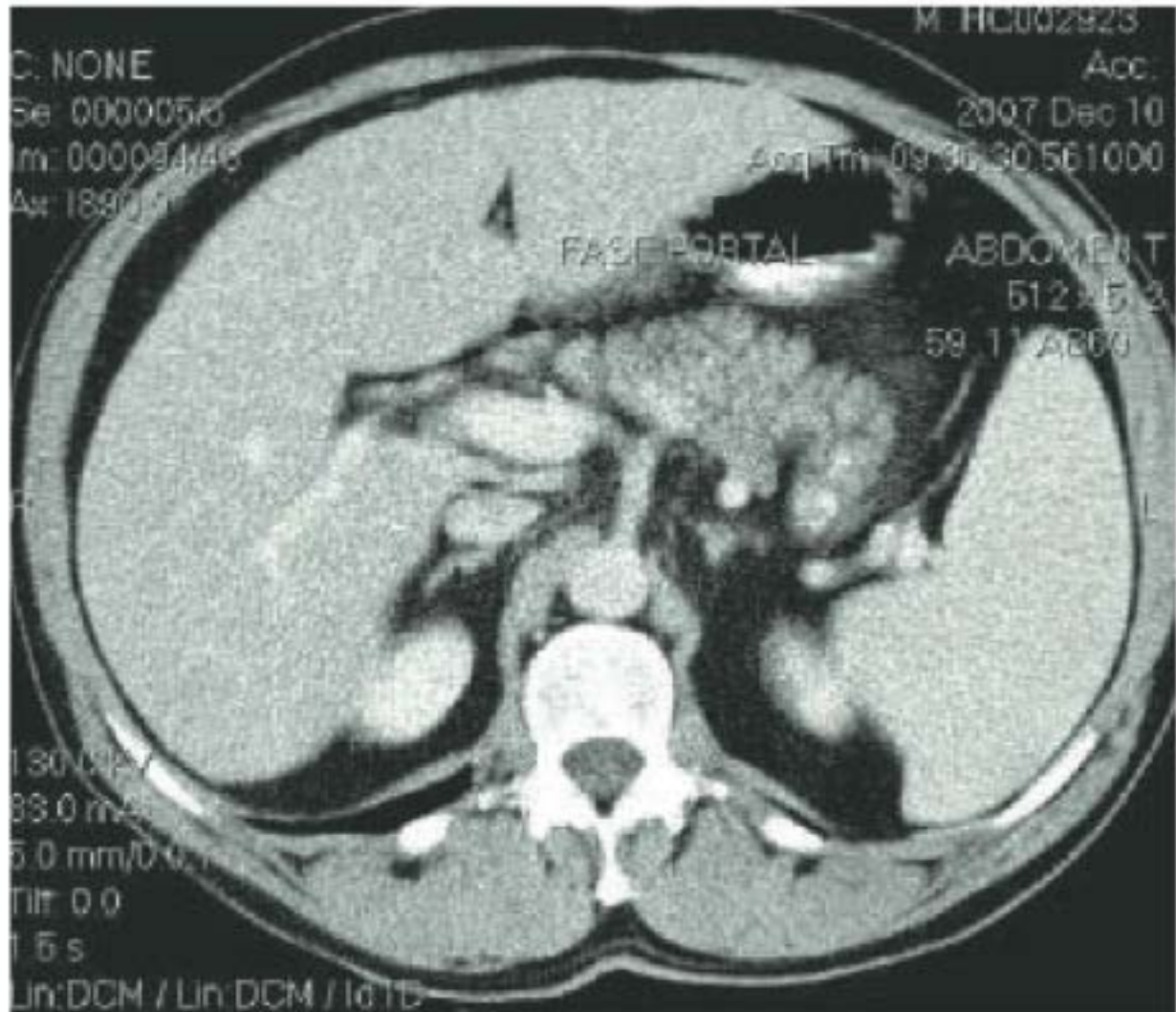


FIGURA 39.2 Tomografia computadorizada (TC) de abdome com leve edema pancreático.

A ultrassonografia (US) é útil para o diagnóstico de litíase biliar, porém apresenta baixa sensibilidade para avaliar presença de necrose pancreática.

Complicações

Infecção

A infecção é uma complicação rara em caso de pancreatite edematosa, mas pode ocorrer em 20 a 50% dos pacientes com pancreatite necrotizante. Geralmente, manifesta-se nas primeiras duas semanas da doença e requer tratamento cirúrgico imediato.

Pseudocisto

Se o pseudocisto for assintomático, independentemente do tamanho, não necessita de tratamento. É indicada a monitoração ecográfica a cada três a seis meses. Sintomas novos, como dor abdominal, calafrios ou febre, indicam necessidade de drenagem, que pode ser realizada por método radiológico, endoscópico ou cirúrgico.

Abscessos

O aparecimento de abscessos é mais tardio que o da necrose infectada, ocorrendo pelo menos quatro semanas após o início da pancreatite aguda. Drenagem por cateter transcutâneo ou cirúrgica geralmente são tratamentos efetivos.

Tratamento

Os objetivos principais do tratamento para pancreatite aguda consistem em reduzir a morbimortalidade, prevenir necrose pancreática e infecções, tratar a inflamação pancreática e corrigir os fatores predisponentes.

O tratamento é de suporte, incluindo reposição hídrica, controle da dor e abstenção de dieta enteral para o paciente até a melhora clínica (desaparecimento da dor e restauração da peristalse normal). A administração de

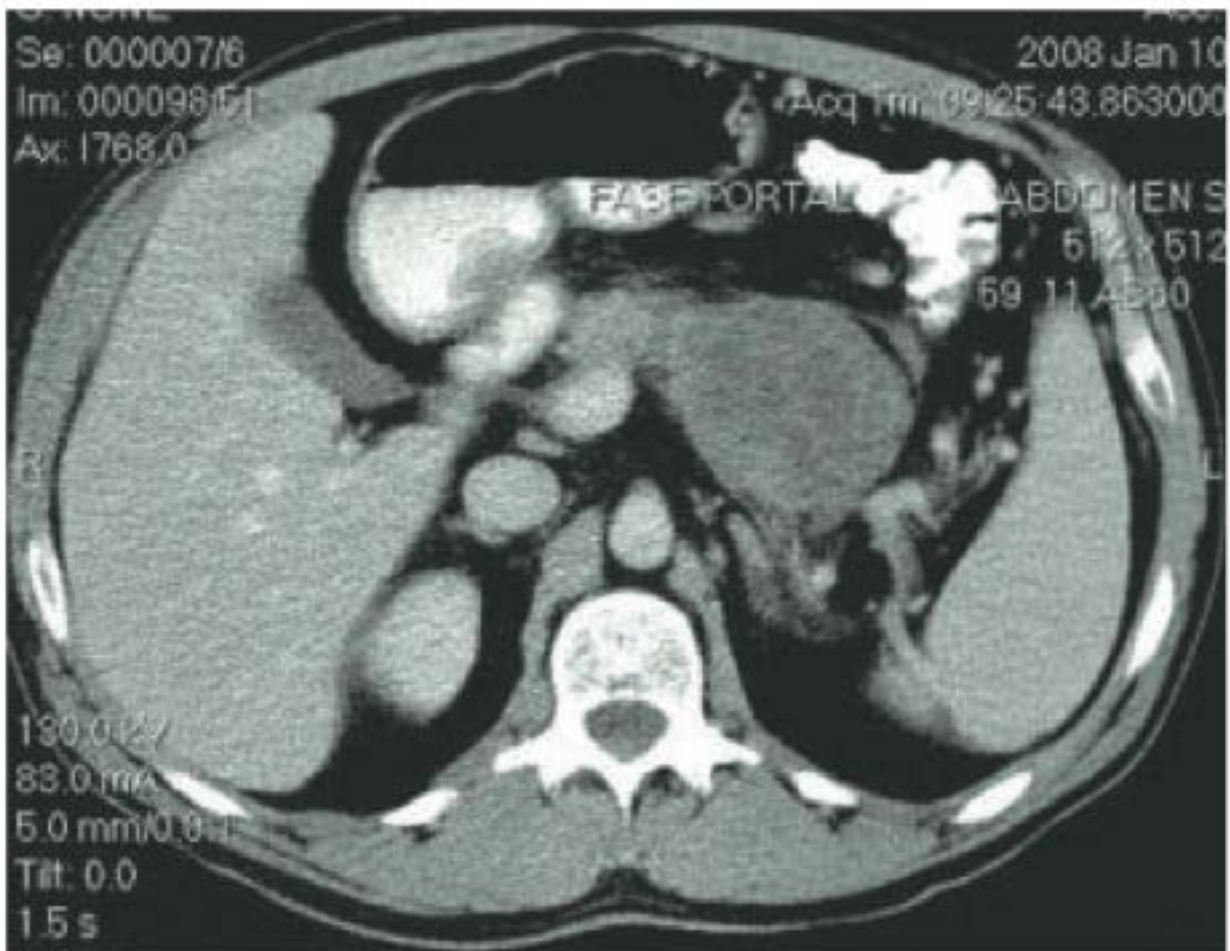


FIGURA 39.3 Tomografia computadorizada evidenciando pseudocisto pancreático.

analgésicos é essencial, preferencialmente de opioides. Entre eles, a meperidina é a mais utilizada por ocasionar menos ação espasmódica sobre o esfíncter de Oddi quando comparada à morfina.

As formas graves da doença requerem internação em centro de terapia intensiva para monitoração contínua dos sinais vitais e restabelecimento do equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico. Muitas vezes, pode ser necessária a instituição de ventilação mecânica e hemodiálise.

A antibioticoterapia é indicada tanto nos casos de pancreatite necrosante infectada quanto nos de pancreatite necrosante estéril, reduzindo a incidência de sepse. Os antibióticos recomendados são ciprofloxacino e metronidazol ou imipenem.

O tratamento cirúrgico é indicado para os quadros que desenvolvem complicações peripancreáticas, como pseudocistos, abscessos e hemorragia. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) deve ser indicada nas primeiras 72 horas para pacientes com pancreatite grave de origem biliar e em casos de suspeita de colangite associada. Após a recuperação clínica do paciente, deve-se realizar colecistectomia com o intuito de prevenir a reincidência de pancreatite biliar.

PANCREATITE CRÔNICA

■ Definição

A pancreatite crônica é uma doença que se caracteriza por inflamação progressiva do parênquima pancreático com fibrose irreversível do órgão. Há deterioração tanto da função exócrina quanto da endócrina, bem como dor crônica acentuada, tornando-a uma doença debilitante.

■ Epidemiologia

A incidência da pancreatite aguda varia de 3,5 a 10/100.000 pessoas nos países industrializados. Os dados epidemiológicos são limitados, evidenciando significativa variação geográfica. Esta pode ser proveniente, em parte, dos diferentes padrões de consumo alcoólico nos grupos populacionais, mas pode também simplesmente refletir critérios diagnósticos distintos.

■ Etiologia

A causa mais comum de pancreatite crônica é o álcool, de forma a constituir 70 a 80% dos casos, sendo difícil definir uma margem segura de consumo alcoólico devido às diferenças existentes no metabolismo de cada indivíduo em relação aos efeitos tóxicos do etanol. Além disso, é provável que ocorra interação com outros fatores, como predisposição genética e qualidade do aporte nutricional.

A segunda causa principal de pancreatite crônica é a pancreatite idiopática, correspondendo a cerca de 10 a

30% dos casos. Apesar de sua origem ser desconhecida, acredita-se que alguns fatores possam contribuir para o seu estabelecimento, como hipersensibilidade à pouca quantidade de álcool, mutações no gene da fibrose cística ou do tripsinogênio e pequenos traumas pancreáticos.

A pancreatite crônica hereditária é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, que se manifesta em indivíduos com menos de 20 anos de idade. Apesar de 80% dos pacientes com a mutação desenvolverem pancreatite, esta é uma causa rara, correspondendo a apenas 1% de todos os casos de pancreatite crônica.

A pancreatite crônica autoimune, também rara, em geral está associada a outras doenças autoimunes, como cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren, doença inflamatória intestinal, entre outras. Os sintomas são mais leves, e os pacientes geralmente apresentam melhora com o uso de corticoides e/ou imunossupressores.

Outras causas de pancreatite crônica são obstruções dos canalículos pancreáticos (por cálculos ou estenose inflamatória), hiperparatireoidismo, trauma, fibrose cística, hipertrigliceridemia e vasculites sistêmicas.

■ Patogênese

A patogenia da pancreatite crônica ainda não é completamente conhecida. Acredita-se que diversos fatores possam contribuir para o desencadeamento e a perduração da doença (Fig. 39.4).

Primeiramente, o álcool ou outro estímulo nocivo induz a secreção de um suco pancreático com alto conteúdo proteico, sem aumento concomitante da secreção de bicarbonato, ocasionando a formação de *plugs* proteicos nos ductos pancreáticos. Esse fato, associado a uma redução de litostatina (proteína que previne a precipitação de sais de cálcio) no líquido pancreático, serve de base para a calcificação e a formação de cálculos. Estes provocam lesões no epitélio ductal e ocasionam obstrução e inflamação local.

Os pacientes com pancreatite crônica apresentam graus variáveis de desnutrição, o que os torna suscetíveis à ação dos radicais livres gerados pelo processo inflamatório local, uma vez que há deficiência de substâncias antioxidantes (p. ex., metionina, selênio, vitaminas E e C, etc.). Associada a isso, a deformidade dos ductos, secundária aos cálculos, ocasiona aumento progressivo da pressão intraductal, causando isquemia crônica do órgão, o que contribui ainda mais para a perduração da doença.

Além dos fatores citados, pode haver a ação de autoanticorpos sobre as células pancreáticas.

■ Sinais e sintomas

A dor é o sintoma mais comum da doença e manifesta-se em aproximadamente 80% dos pacientes. As características frequentes da dor são localização no epigastro ou nos quadrantes superiores do abdome,

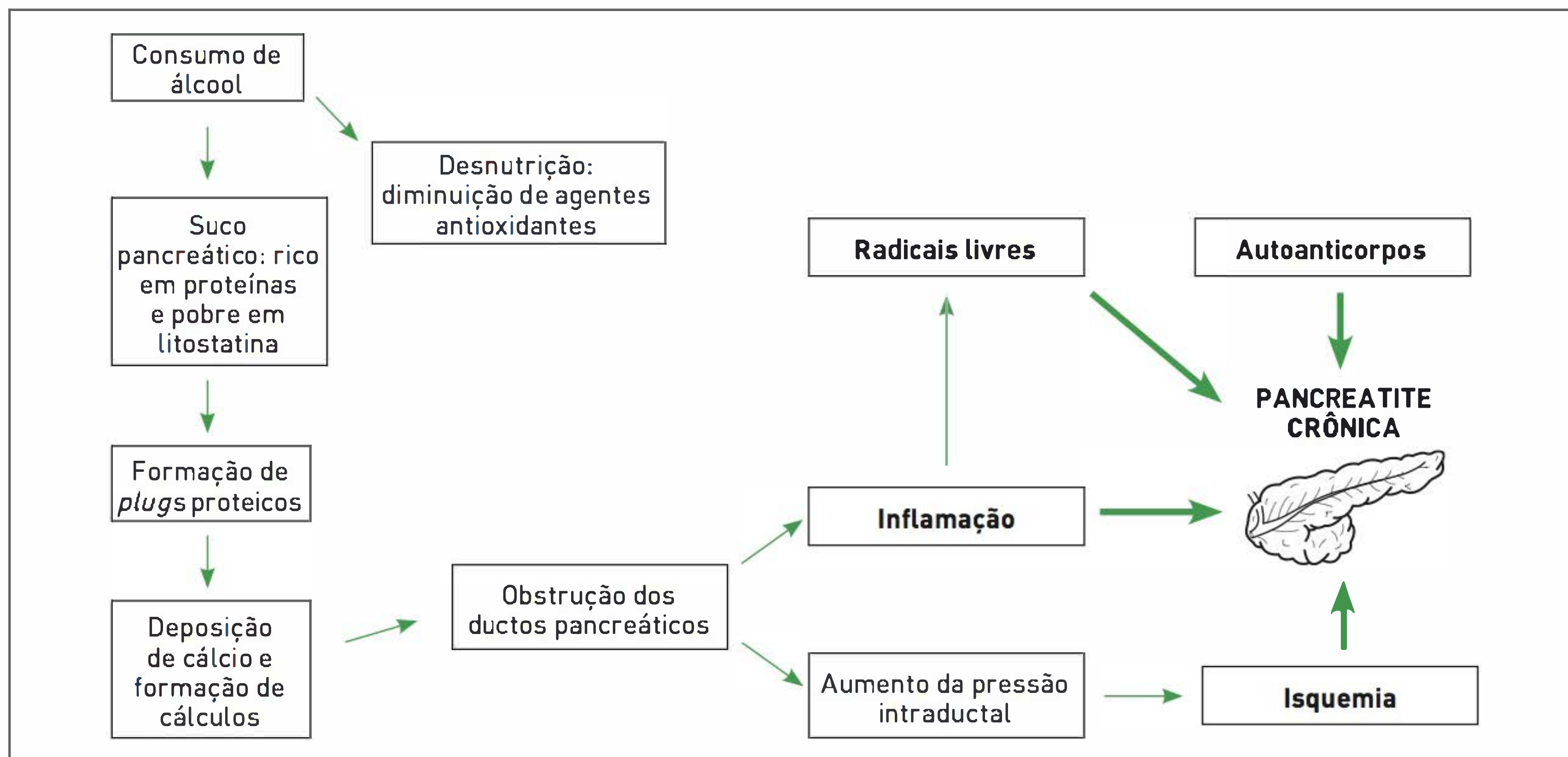


FIGURA 39.4

Fatores envolvidos na patogênese da pancreatite crônica.

com irradiação para o dorso, de caráter intermitente e intensidade variável, podendo ser intensa o suficiente para justificar o uso de narcóticos. Em geral, essa dor é precipitada e agravada pela ingestão de álcool e de alimentos gordurosos.

Afinal, qual a origem da dor na pancreatite crônica?

Os depósitos de proteína e cálcio no interior dos ductos pancreáticos causam um aumento da pressão no interior do órgão, intensificado pelo estímulo secretório, com consequente isquemia de áreas do parênquima.

Pode haver uma inflamação das terminações nervosas do órgão, lesando suas bainhas e permitindo a ação de mediadores locais que estimulam a dor.

A insuficiência pancreática exócrina manifesta-se principalmente com esteatorreia (fezes oleosas, mal cheirosas e acinzentadas). As deficiências vitamínicas são de ocorrência rara, mas pode haver má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e de vitamina B₁₂. Esses sintomas são clinicamente perceptíveis somente quando cerca de 90% do parênquima pancreático já está comprometido. Além da deficiência de enzimas lipossolúveis, há também comprometimento da digestão de proteínas e carboidratos.

Flatulência, distensão abdominal e emagrecimento podem ser relatados pelos pacientes. A perda de peso

desses pacientes é influenciada por diversos fatores, como o medo de se alimentar, por ser a alimentação um desencadeante da dor abdominal, a má absorção de nutrientes e o diabetes melito.

A insuficiência pancreática endócrina é um sintoma que se manifesta de forma tardia, apresentando-se, na maioria das vezes, posteriormente aos sinais de deficiência das enzimas digestivas. Há diminuição da produção de insulina pelo dano às ilhotas de Langerhans, sendo o tratamento realizado por meio de administração do hormônio, em geral, em pequena quantidade, devido à ausência de resistência periférica à insulina. As células α pancreáticas também são danificadas em casos de pancreatite crônica, elevando o risco de hipoglicemia após a administração de insulina. Cetoacidose e nefropatia são complicações que raramente ocorrem, sendo mais comuns a retinopatia e a neuropatia periférica.

A tríade clássica de complicações da pancreatite crônica – calcificações pancreáticas, esteatorreia e diabetes melito – apresenta-se em menos de um terço dos pacientes com a doença.

■ Diagnóstico

Laboratorial

A dosagem das enzimas pancreáticas (amilase e lipase) é, na maioria dos casos, normal. Ela pode estar elevada nas fases iniciais da doença ou nos períodos de agravamento. Com a fibrose e a perda progressiva do parênquima pancreático, os níveis tendem a normalizar.

Eletrólitos e testes hepáticos geralmente estão dentro dos valores normais. Pode haver elevação da dosagem de bilirrubinas e fosfatase alcalina, indicando colestase secundária à compressão intrapancreática do ducto biliar.

A existência de gordura fecal em excesso pode ser confirmada por dois tipos de exames laboratoriais:

Sudam ■ pesquisa qualitativa.

Método de van de Kamer ■ pesquisa quantitativa. Institui-se uma dieta rica em gordura (100 g/dia) e coleta-se fezes por 72 horas para análise. Excreção de mais de 7 g/dia de gordura caracteriza distúrbio de absorção.

Imagem

Radiografia ■ O achado de calcificações intraductais no exame radiológico confirma pancreatite crônica, apesar da sensibilidade baixa (30%). As calcificações evidenciam um estágio avançado da doença e quase sempre estão associadas a sinais de insuficiência pancreática. Muitas vezes, elas localizam-se anteriormente à coluna vertebral, tornando difícil o diagnóstico na radiografia.

Tomografia computadorizada (TC) ■ Por meio da TC com contraste, podem-se verificar, além de calcificações pancreáticas, também atrofia do parênquima, dilatações ductais e complicações, como pseudocistos. Ela apresenta sensibilidade de 75 a 90% e especificidade de 85%.

Ultrassonografia (US) ■ A US transabdominal é um exame simples e pode também evidenciar calcificações, dilatações dos ductos e alterações no tamanho da glândula. Ela apresenta sensibilidade e especificidade de 60 a 70% e 80 a 90%, respectivamente. O exame pode ser prejudicado pela interposição de alças intestinais com conteúdo gasoso e é examinador-dependente.

A US endoscópica requer um médico especializado e é considerada superior à abdominal no que se refere à acurácia, sendo o exame mais sensível na detecção da doença (97% de sensibilidade e 60% de especificidade). Ela é muito útil na avaliação do parênquima pancreático.

Outros tipos de exames

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ■ É um método diagnóstico invasivo, em que há a cateterização da papila de Vater e a injeção de contraste para estudo dos ductos biliopancreáticos e de alterações características da pancreatite crônica, como estenoses, dilatações e cálculos. Apresenta sensibilidade de 75 a 95% e especificidade de 90%. Esse exame é de grande importância para a realização de diagnóstico diferencial de câncer pancreático.

Teste da secretina ■ Esse teste é restrito a grandes centros e é considerado o padrão-ouro para a detecção de insuficiência pancreática exócrina. É realizada infusão venosa de secretina-colecistoquinina e, em seguida, a coleta da secreção pancreática por meio de um cateter duodenal. Em caso de insuficiência pancreática exócrina, há redução na secreção de enzimas e de bicarbonato. O teste apresenta sensibilidade de 85% e especificidade de 90%.

Complicações

Pseudocistos

Os pseudocistos desenvolvem-se em aproximadamente 10% dos pacientes com pancreatite crônica. Eles ocorrem com mais frequência devido a rupturas ductais do que por acúmulo de líquido peripancreático, como na pancreatite aguda.

A maioria dos pacientes com pseudocistos é assintomática, mas eles podem ocasionar diversos problemas clínicos conforme a localização em que se encontram. O crescimento de pseudocistos pode causar dor abdominal, obstrução biliar ou duodenal, oclusão vascular, formação de fístula para uma víscera adjacente, espaço pleural ou pericárdio, infecção espontânea com formação de abscesso e pseudoaneurisma por “digestão” de um vaso adjacente.

Obstrução duodenal ou de ducto biliar

A obstrução duodenal ou de ducto biliar afeta 5 a 10% dos pacientes com pancreatite crônica. Dor pós-prandial e saciedade precoce são sintomas característicos de obstrução duodenal, enquanto dor e alteração nas provas hepáticas sugerem estreitamento biliar.

Ascite pancreática e derrame pleural

Essas duas complicações ocorrem devido à ruptura de um ducto pancreático ou de um pseudocisto.

Trombose de veia esplênica

Os pacientes acometidos podem desenvolver varizes gástricas, sendo a esplenectomia curativa.

Pseudoaneurismas

Os pseudoaneurismas são raros e podem afetar as artérias próximas ao pâncreas, incluindo as artérias esplênica, hepática, gastroduodenal e pancreaticoduodenal. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de angiografia mesentérica, que também pode ser terapêutica ao possibilitar embolização do vaso afetado.

Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da pancreatite crônica consistem em aliviar a dor, corrigir as deficiên-

cias exócrinas e endócrinas e manejar as complicações da doença.

Para alívio clínico da dor, inicia-se o tratamento com medidas gerais, como mudança de hábitos, e, em seguida, realiza-se suplementação enzimática e administração de analgésicos. Deve-se orientar abstinência alcoólica, principalmente para pacientes cuja etiologia da doença é justamente o consumo de álcool, devido ao aumento da mortalidade com o uso continuado. As refeições devem ser fracionadas e pobres em gordura. Triglicerídeos de cadeia longa devem ser substituídos pelos de cadeia média, que não necessitam da lipase pancreática para serem digeridos.

A esteatorreia é tratada com a administração de enzimas pancreáticas. Como essas enzimas são inativadas em pH abaixo de 4, devem ser utilizadas preferencialmente cápsulas com revestimento entérico, que resistem à acidez gástrica. Caso estas não estejam disponíveis, administram-se inibidores da produção ácida do estômago (bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons). As cápsulas devem ser ingeridas durante as refeições. A dose recomendada é de 25.000 a 50.000 U de lipase por refeição.

O tratamento medicamentoso inicial deve ser realizado com paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides, deixando os antidepressivos tricíclicos para um segundo momento e utilizando opioides somente se as outras alternativas não forem suficientes para o alívio da dor, devido aos seus efeitos adversos deletérios e ao risco de dependência.

A abordagem cirúrgica pode ser necessária em casos refratários aos tratamentos clínicos. Os procedimentos mais realizados são descompressão ductal e ressecção parcial pancreática.

O tratamento do diabetes deve ser feito com administração de insulina em geral em doses pequenas e com monitoração rigorosa devido ao risco de hipoglicemia.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Com esse quadro clínico e os exames laboratoriais (amilase, lipase e AST três vezes acima do valor de referência), é possível realizar o diagnóstico de pancreatite aguda. É importante ressaltar que a paciente apresentava crises de dor abdominal de repetição, compatível com cólica biliar, o que a análise direciona para litíase biliar como o fator etiológico da pancreatite.

O médico plantonista solicitou inicialmente os exames laboratoriais necessários para avaliar os critérios de

Ranson e o APACHE II, além de um raio X de abdome agudo. O raio X descartou a possibilidade de pneumoperitônio e evidenciou dois critérios de gravidade no escore de Ranson nas primeiras 48 horas, configurando um quadro de pancreatite aguda leve. A ultrassonografia abdominal confirmou a existência de cálculos no interior da vesícula biliar.

Em relação ao tratamento, foi administrado analgesia com meperidina, reposição volêmica com cristaloídes, bem como jejum absoluto nas primeiras 48 horas. Estabeleceu-se abstenção de dieta enteral nas primeiras 48 horas de internação. A paciente apresentou melhora da condição clínica, não sendo necessário o estadiamento tomográfico. Após seis dias, ela foi submetida à CPRE, com realização de papilotomia, mas sem identificação de cálculos no colédoco. Clinicamente bem, teve alta com orientação de realizar colecistectomia.

A paciente apresentou a forma mais comum de pancreatite aguda, causada por cálculo biliar, e de boa evolução. Considerando o grande espectro clínico dessa doença, os pacientes devem ser monitorados devido à chance de desenvolvimento sistêmico da doença. Devido ao risco de recorrência, a realização de colecistectomia é indicada logo que haja recuperação clínica.

REFERÊNCIA

1. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, et al. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2002 Nov;25(4):331-5.

LEITURAS RECOMENDADAS

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011;377(9772):1184-97.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Harper SJ, Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 1):23-37.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Soares JLMEF, Pasqualotto AC, Rosa DD, Leite VRS, organizadores. *Métodos diagnósticos: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Wu BU, Conwell DL. Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):83-90.

Vesícula e árvore biliar

Leonardo Rossi

Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 42 anos, branca, procura auxílio médico no serviço de emergência devido a dor recorrente no hipocôndrio direito e náuseas frequentes após refeições. A paciente é internada com quadro de dor epigástrica de forte intensidade, com irradiação para as costas, icterícia e temperatura axilar de 38,5°C. Ao realizar exame físico, verifica-se bom estado geral, temperatura axial de 37,9°C e abdome com ruídos hidroaéreos e dor à palpação profunda do hipocôndrio direito. Obtiveram-se os seguintes resultados dos exames complementares: 8.000 leucócitos, aspartato-aminotransferase (AST) de 210 U/L (11-42), alanino-aminotransferase (ALT) de 180 U/L (11-42), fosfatase alcalina de 380 U/L (até 300), gama-glutamilttransferase (GGT) de 190 U/L (12-55), bilirrubina total de 3,6 mg/dL, bilirrubina direta de 2,8 mg/dL. A ecografia de abdome evidencia vesícula biliar de aspecto normal e ducto colédoco dilatado, ambos com cálculos no interior.

INTRODUÇÃO

O trato biliar compreende os canalículos biliares intra-hepáticos, os ductos biliares intra-hepáticos, os ductos hepáticos direito e esquerdo, o ducto hepático comum, o colédoco, a vesícula biliar, o ducto cístico e a ampola de Vater.

A vesícula é um órgão sacular e tem em torno de 7 a 10 cm de comprimento e 30 a 50 mL de capacidade. Quando obstruída, pode distender consideravelmente até cerca de 300 mL. Localiza-se no leito vesicular na borda inferior hepática, encontrando-se na linha que divide anatomicamente o fígado nos lobos direito e esquerdo. Ela é formada por fundo, corpo, infundíbulo e colo. O fundo é a parte menos vascularizada, sendo, portanto, o local onde ocorre a perfuração nos casos de colecistite. No corpo, há concentração do armazenamento de bile, devido à grande quantidade de tecido elástico. A área de transição entre o corpo e o colo é denominada infundíbulo. Histologicamente, a vesícula difere-se dos outros órgãos gastrintestinais pela inexistência de uma camada muscular da mucosa e uma camada submucosa.

A bile, formada nos lóbulos hepáticos, é secretada no interior de uma complexa rede de canalículos e pequenos ductos biliares, que acompanham os vasos linfáticos e os

ramos da veia porta e a artéria hepática nos tratos portais, situados entre os lóbulos hepáticos. Esses ductos biliares interlobulares unem-se aos ductos biliares septais maiores, que também se ligam para formar o ducto hepático comum. O ducto hepático comum junta-se ao ducto cístico, proveniente da vesícula biliar, para formar o colédoco, que entra no duodeno (geralmente após união com o ducto pancreático principal) através da ampola de Vater.

A secreção diária basal da bile hepática é de 500 a 600 mL, sendo o fluxo biliar regulado por três mecanismos principais: transporte ativo de ácidos biliares dos hepatócitos para dentro dos canalículos biliares, transporte ativo de outros ânions orgânicos e secreção colangiocelular.

Em jejum, o esfíncter de Oddi (no interior da ampola de Vater) proporciona uma zona de alta pressão de resistência ao fluxo biliar proveniente do colédoco para o duodeno. Essa contração tônica impede o refluxo de conteúdo duodenal para dentro dos ductos biliares e pancreáticos e promove o enchimento da vesícula biliar. A colecistocinina (CCK), que é liberada pela mucosa duodenal em resposta à ingestão de gorduras e aminoácidos, é o principal fator que controla o esvaziamento da vesícula biliar. A CCK produz uma contração vigorosa da vesícula biliar, uma redução na resistência do esfíncter de Oddi,

um aumento na secreção hepática de bile e, portanto, um aumento no fluxo de conteúdo biliar para o duodeno.

A bile hepática é concentrada, no interior da vesícula biliar, por uma absorção transmucosa de água e eletrólitos dependente de energia. Quase todos os *pools* de ácidos biliares podem ser armazenados na vesícula biliar, durante o jejum noturno, para serem liberados no duodeno na primeira refeição do dia. A capacidade normal da vesícula biliar é de 30 a 50 mL de bile.

As funções do trato biliar podem ser vistas na Figura 40.1.

EPIDEMIOLOGIA

A litíase biliar é a terceira causa mais frequente de internação de emergência em cirurgia e a quinta dos portadores da doença. As mulheres são mais afetadas do que os homens, com uma relação de 3:1, considerando pacientes de até 50 anos. Dados apontam para cerca de 500.000 cirurgias/ano devido a casos de colecistite aguda. Se todos os pacientes entre 50 e 60 anos fossem operados devido à litíase biliar, essa doença corresponderia a cerca de 4.500.000 cirurgias anuais, configurando que, em muitos casos, o paciente é assintomático e, portanto, não é diagnosticado.

PATOGÊNESE

Os cálculos são divididos em dois grandes grupos de acordo com o aspecto macroscópico e a composição química: cálculos de colesterol e cálculos pigmentares. Os *cálculos de colesterol*, com 75% de incidência, são amarelados, únicos ou múltiplos e medem geralmente de 1 mm a 4 cm. Geralmente, esses cálculos formam-se devido a um excesso de colesterol em relação à capacidade carreadora, que pode ocorrer tanto por excesso absoluto de colesterol

(mais comum) quanto por menor concentração de solubilizantes (p. ex., sais biliares). Excedido o limite dessa capacidade de solubilização de colesterol por parte da bile, esta é denominada supersaturada ou litogênica. O colesterol é essencialmente insolúvel em água e requer uma dispersão aquosa em micelas ou vesículas, ambas necessitando da existência de um segundo lipídeo para solubilizar o colesterol. Se há excesso de colesterol em relação aos fosfolipídeos, vesículas ricas em colesterol instáveis permanecem e se agregam a vesículas maiores, causando precipitação dos cristais.

Os *cálculos de cálcio e bilirrubina* correspondem à taxa restante de incidência dos cálculos. Eles podem apresentar cor preta (bilirrubinato de cálcio), quando formados na vesícula, e estar relacionados a quadros de hemólise crônica. Esses cálculos também podem ser castanhos, com camadas de colesterol associadas, sendo formados, na maioria das vezes, no colédoco.

Recentemente, tem-se utilizado também o conceito de lama biliar (principalmente com a ultrassonografia), sendo esta uma mistura de mucina, bilirrubinato de cálcio e cristais de colesterol considerada precursora da litíase, embora nem todo portador de lama biliar desenvolva cálculos vesiculares.

Afinal, fisiopatologicamente, como ocorre a formação dos cálculos biliares?

Existem vários mecanismos de formação da bile litogênica (Fig. 40.2). Entre eles, estão os seguintes:

- Aumento da secreção do colesterol: é o mecanismo mais importante. Pode ocorrer em associação a obesidade, dietas hipercalóricas e ricas em colesterol ou drogas e pode resultar no aumento da atividade da HMG-CoA redutase (enzima que controla a síntese hepática de colesterol). Mutações no gene *MDR3*, responsável pela codificação da bomba de fosfolipídeos

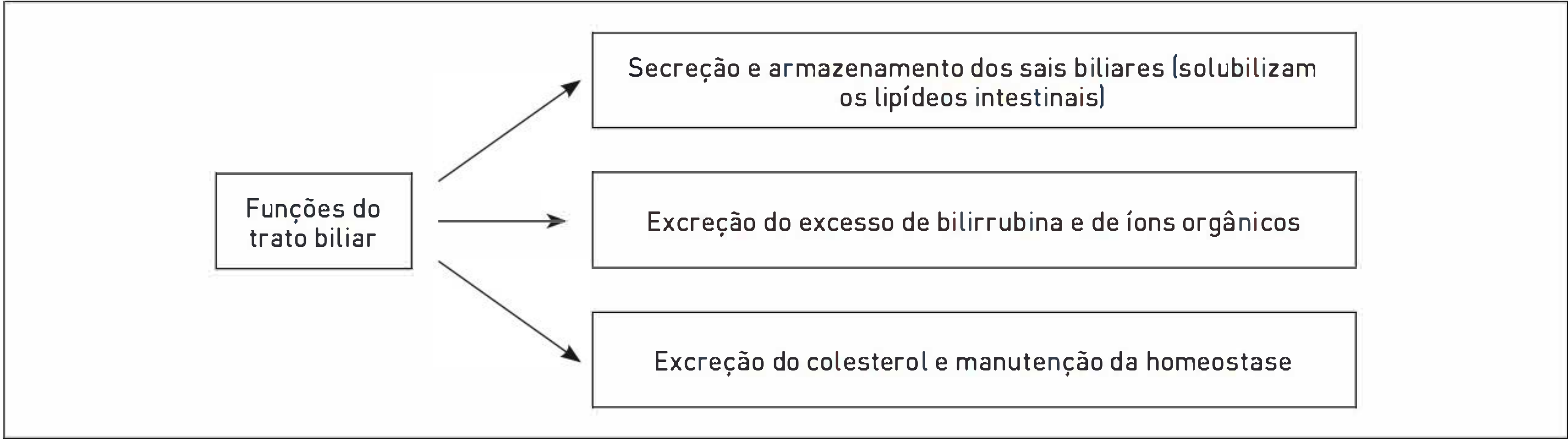


FIGURA 40.1 Funções do trato biliar.

na membrana canalicular dos hepatócitos, podem causar secreção defeituosa destes na bile, resultando em supersaturação do colesterol na bile e consequentemente na formação de cálculos na vesícula e nos ductos biliares. A supersaturação de colesterol na bile é uma condição importante para litíase, mas geralmente não é suficiente para produzir a precipitação de colesterol, sendo necessários outros fatores adicionais patogênicos.

- Nucleação de colesteróis monoidratados com subsequente retenção e crescimento do cálculo.
- Hipomotilidade da vesícula biliar com esvaziamento lento e estase.

COLECISTITE AGUDA

Definição

A colecistite aguda é uma síndrome dolorosa do quadrante superior direito, associada a febre e leucocitose e caracterizada por inflamação vesicular, a qual geralmente está relacionada à doença litiásica. Aproximadamente 25% dos pacientes com colelitíase desenvolvem colecistite aguda em algum momento da vida (geralmente após surtos repetidos de cólica biliar). O agente mais encontrado nos quadros inflamatórios é *Escherichia coli* (41%), em seguida, *Enterococcus* (12%), *Klebsiella* (11%) e *Enterobacter* (9%).

Sinais e sintomas

Os sintomas causados pelos cálculos são comumente inespecíficos e incluem náuseas, sensação de estufamento abdominal e dor no hipocôndrio direito. A cólica biliar é descrita como uma dor intermitente, de forte intensidade, localizada no hipocôndrio direito ou epigastro e ocorren-

do 15 a 30 minutos após a refeição, frequentemente com irradiação para o dorso. A dor persiste por cerca de 3 a 4 horas e pode estar associada a náuseas e vômitos. Na colecistite não complicada, não há febre e leucocitose, e a dor pode ser tratada com uma dose simples de analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), geralmente regredindo em aproximadamente 6 horas. Nota-se hipersensibilidade à palpação na região subcostal direita, com defesa muscular e ocasionalmente contratura involuntária local. O exame físico evidencia o sinal de Murphy em metade dos pacientes. Há massa palpável (vesícula distendida e hipersensível) em apenas cerca de um quarto dos pacientes; entretanto esse achado confirma a suspeita diagnóstica. Em torno de 10% dos pacientes apresentam leve icterícia, causada por dilatação do colédoco adjacente, por cálculos neste ou pela síndrome de Mirizzi (obstrução do ducto hepático comum devido à compressão de cálculo grande no infundíbulo da vesícula ou no ducto cístico) (Tab. 40.1).

Diagnóstico

O diagnóstico de colecistite aguda (ou crônica) calculosa depende da ocorrência de sintomas típicos e da evidência de cálculos em exames de imagem. A ultrassonografia abdominal (US) é o teste diagnóstico padrão para a identificação de cálculos. Nos casos em que o paciente apresenta sintomas característicos e US da vesícula e da árvore biliar com cálculos, deve-se priorizar a intervenção cirúrgica. Já para pacientes assintomáticos com cálculos diagnosticados acidentalmente, deve-se estabelecer uma abordagem conservadora (sem cirurgia). Ocasionalmente, em pacientes com crises típicas de cólica biliar, pode não haver evidências de doença calculosa na US. Algumas

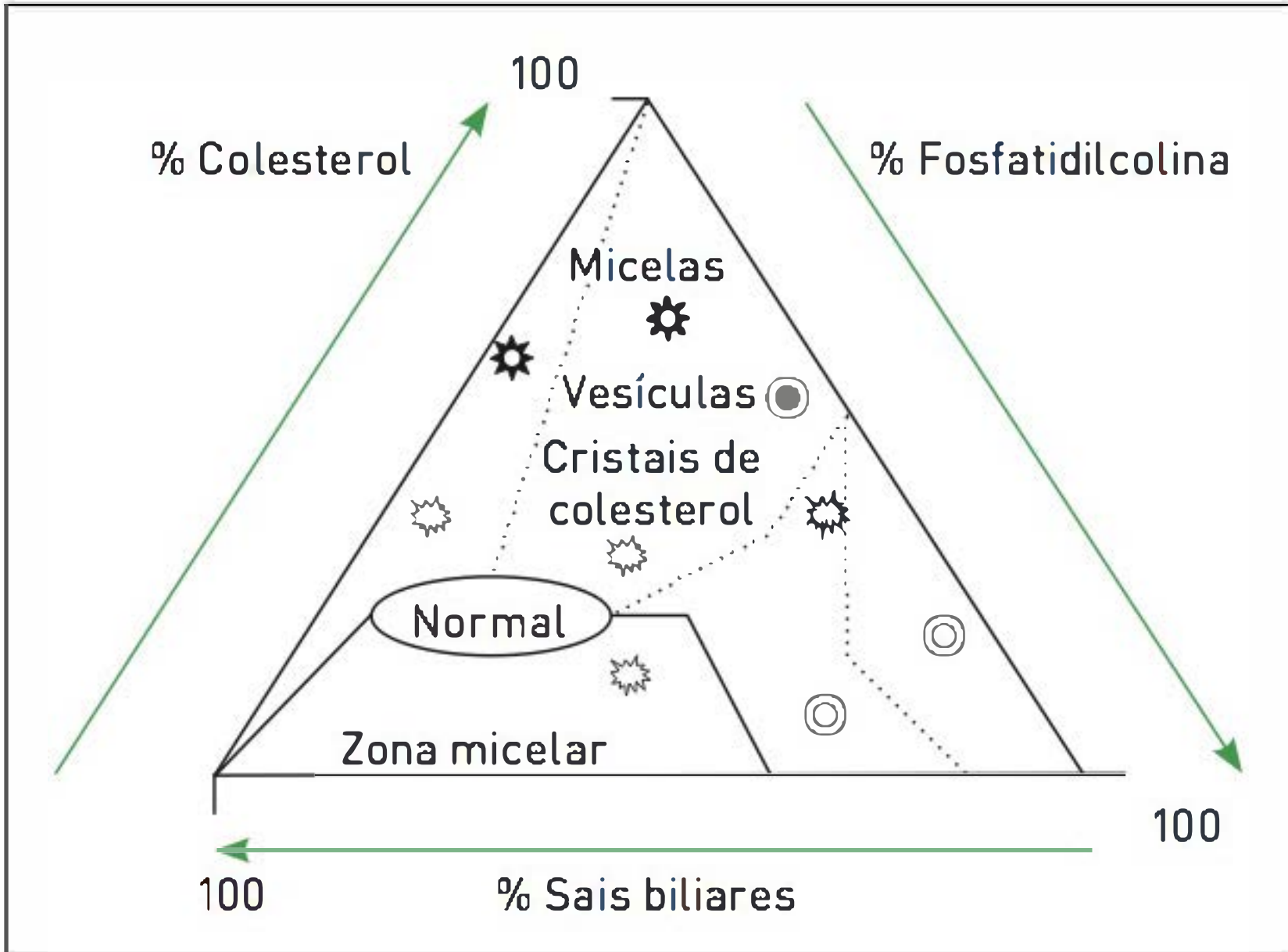


FIGURA 40.2 Diagrama de fases da litogênese.

TABELA 40.1 Achados clínicos em pacientes com colecistite aguda

Achados clínicos	Cólica biliar	Colecistite aguda
Dor no hipocôndrio direito	Presente	Presente
Hipersensibilidade abdominal	Ausente ou leve	Moderada ou intensa; sinal de Murphy
Febre	Ausente	Geralmente presente
Leucocitose	Ausente	Geralmente > 11.000/ μ L
Duração dos sintomas	< 4 h	> 6 h
Ultrassonografia	Cálculos	Cálculos associados a espessamento da parede da vesícula

vezes, a US evidencia apenas lama biliar na vesícula. Dessa forma, se o paciente tem crises recorrentes típicas de cólica biliar e a lama biliar é verificada em duas ou mais ocasiões, a colecistectomia é o método de escolha. Outras causas também podem causar sintomas típicos biliares, como colesterose (acúmulo de colesterol em macrófagos na mucosa vesicular) e adenomiomatose (feixes musculares lisos hipertróficos e penetração de glândulas mucosas na camada muscular da vesícula), ambas observadas por meio do exame de US.

Os exames laboratoriais de colecistite podem evidenciar 12.000 a 15.000 leucócitos/mm³ (se a leucometria for muito alta, suspeitar de perfuração), aumento discreto nos níveis de bilirrubina (se for maior do que 4 mg/dL, suspeitar de coledocolitíase associada), aumento discreto nos valores de fosfatase alcalina e AST (aspartato aminotransferase) e elevação da amilase sérica, que não indica necessariamente pancreatite aguda.

A US é o primeiro exame a ser solicitado em caso de suspeita de colecistite aguda, pois é excelente na detecção de cálculos biliares e permite a avaliação dos órgãos próximos. Esse exame apresenta sensibilidade e especificidade acima de 90% para o diagnóstico de colecistite e pode, inclusive, descartar causas comuns de obstrução. O achado mais comum que sugere colecistite é o espessamento da parede da vesícula (≥ 3 mm), porém ele não é específico, podendo ocorrer em casos de colecistite crônica, ascite, insuficiência cardíaca congestiva, sepse, etc.

Achados que sugerem colecistite aguda na US

- Manifestação de cálculos no colo da vesícula
- Espessamento da parede da vesícula
- Líquido perivesicular
- Aumento da interface entre o fígado e a vesícula
- Sinal de Murphy ultrassonográfico (dor quando o transdutor está sobre a vesícula)
- Aumento significativo do diâmetro transversal do fundo da vesícula

■ Tratamento

O tratamento inicial dos pacientes com cálculos sintomáticos consiste em internação hospitalar, hidratação venosa, analgesia, jejum e antibioticoterapia parenteral. Os esquemas de tratamento com antimicrobianos mais utilizados são ampicilina e aminoglicosídeo de 7 a 10 dias, podendo ser indicada monoterapia com cefalosporina de terceira geração. O tratamento definitivo é cirúrgico, por meio de colecistectomia, por via aberta ou videolaparoscópica, sempre priorizando o tratamento precoce. Pacientes diabéticos devem ser prontamente encaminhados à cirurgia, pois estão propensos a desenvolver quadros mais

graves. Gestantes não devem ser tratadas com condutas expectantes, devendo ser realizada a colecistectomia durante o segundo trimestre de gestação. A colecistectomia proporciona excelentes resultados a longo prazo. Cerca de 90% dos pacientes com sintomas típicos e cálculos não apresentam mais os sintomas após o procedimento. A morbimortalidade da colecistectomia para o tratamento da colecistite aguda é extremamente baixa ($< 0,3\%$), certificando a segurança do procedimento.

O manejo e a conduta nas colecistites agudas, de acordo com a classificação dos riscos definidos pelo American Society of Anesthesiologists (ASA) podem ser vistos na Figura 40.4.

■ Complicações

- Perfurações e fistulas;
- Íleo biliar (mais comum);
- Síndrome álgica pós-colecistectomia;
- Outras (colangite, pancreatite aguda, abscesso subfrênico, etc.).

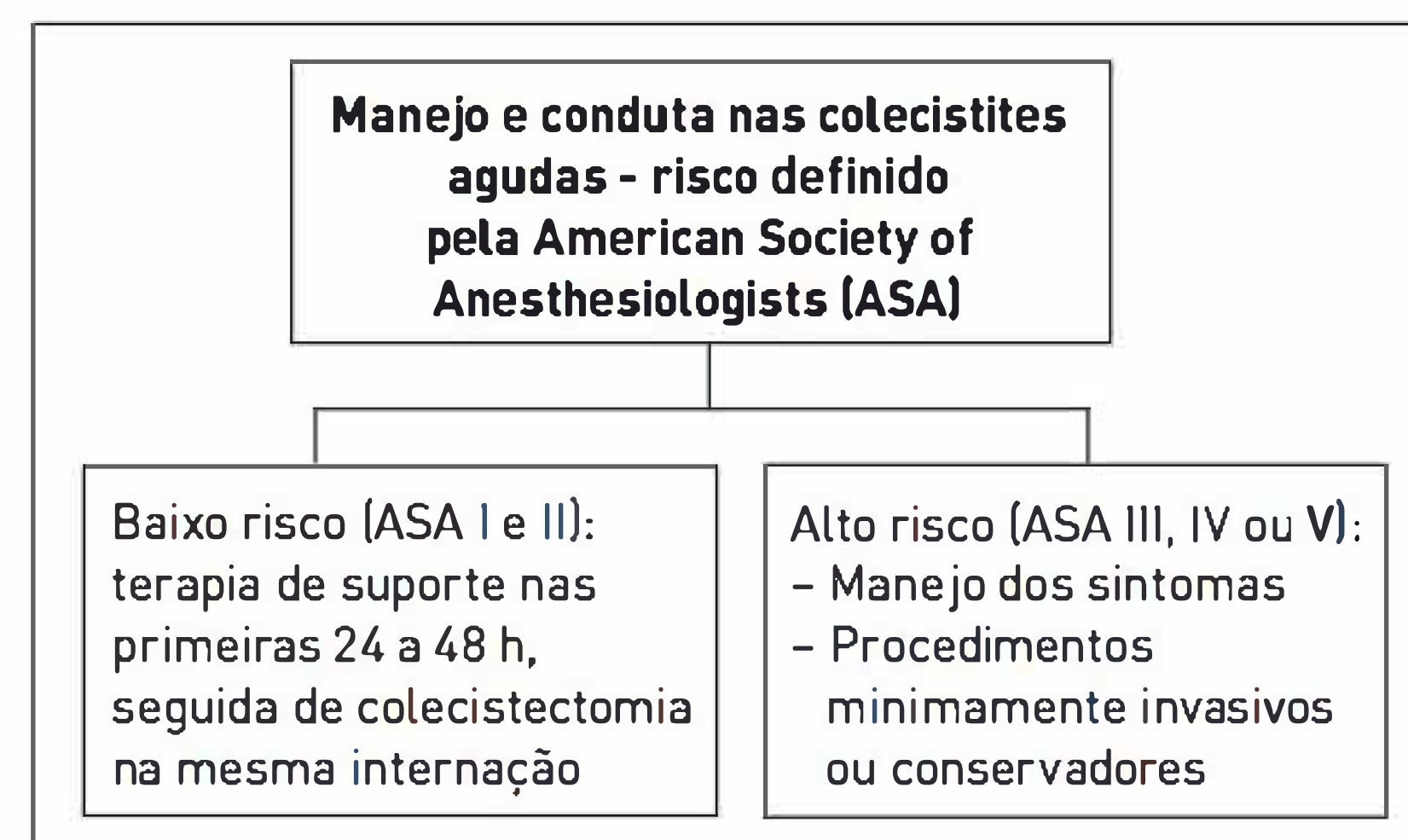


FIGURA 40.3

Manejo e conduta nas colecistites agudas.

COLEDOCOLITÍASE

■ Definição

A coledocolitíase caracteriza-se pela existência de cálculos no interior do ducto colédoco. Essa condição pode ser primária, com formação de cálculos no próprio colédoco (ocorre geralmente quando há dilatação prévia do ducto por obstrução crônica, como estreitamento e estenose ampular), ou secundária (a mais comum), correspondendo a 90 a 95% dos casos e resultando da migração de um cálculo da vesícula biliar através do ducto cístico. A coledocolitíase pode afetar também pacientes pós-colecistectomia, nos quais alguns cálculos são retirados durante a cirurgia (2%).

■ Patogênese

Os cálculos secundários resultam do processo litogênico vesicular. Já os cálculos primários do colédoco são causados por estase e infecção biliar secundária (formados por pigmento biliar devido à desconjugação bacteriana da bilirrubina).

■ Sinais e sintomas

Os cálculos de colédoco podem não ocasionar sintomas nos pacientes, sendo muitas vezes descobertos acidentalmente. Eles podem causar obstrução (completa ou incompleta) e manifestam-se como colangite ou pancreatite. A dor gerada pela coledocolitíase é muito similar à desencadeada pela impactação de cálculo no ducto cístico. Náuseas e vômitos são sintomas comuns. Essa dor normalmente é contínua, durando menos de 4 horas, podendo irradiar-se para a escápula direita ou para o dorso. Ela pode ou não estar associada à icterícia, em geral leve a moderada, bem como à colúria e à acolia. O exame físico pode ser normal, e pode haver leve hipersensibilidade epigástrica ou no hipocôndrio direito e discreta icterícia. Os sintomas podem ser também intermitentes, como a dor e a icterícia flutuante causadas pelo cálculo, que temporariamente impacta a ampola, mas subsequentemente

move-se, agindo como uma válvula. Um cálculo pequeno pode passar através da ampola espontaneamente com a resolução dos sintomas.

■ Diagnóstico

O diagnóstico deve ser pesquisado em todo paciente com síndrome colestática, em especial quando de caráter flutuante, ou em qualquer indivíduo que será submetido à colecistectomia devido à colelitíase, que também apresente um dos seguintes fatores de risco: alterações do hepatograma (transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubinas), dilatação do colédoco (> 5 mm) no pré-operatório e pancreatite biliar (Fig. 40.4).

Assim como os sintomas, os valores laboratoriais também podem ser flutuantes. Os achados incluem hiperbilirrubinemia (predomínio da fração direta), em geral oscilando entre 2 e 5 mg/dL. O valor da enzima que mais se eleva é o da fosfatase alcalina (> 150 U/L), mas aumentos moderados dos níveis das transaminases (> 100 U/L) também são registrados e podem ocasionar falso diagnóstico de doença hepática.

Comumente, o primeiro exame, a US, é útil para a verificação dos cálculos na vesícula (se eles ainda estiverem presentes), bem como para determinar o tamanho

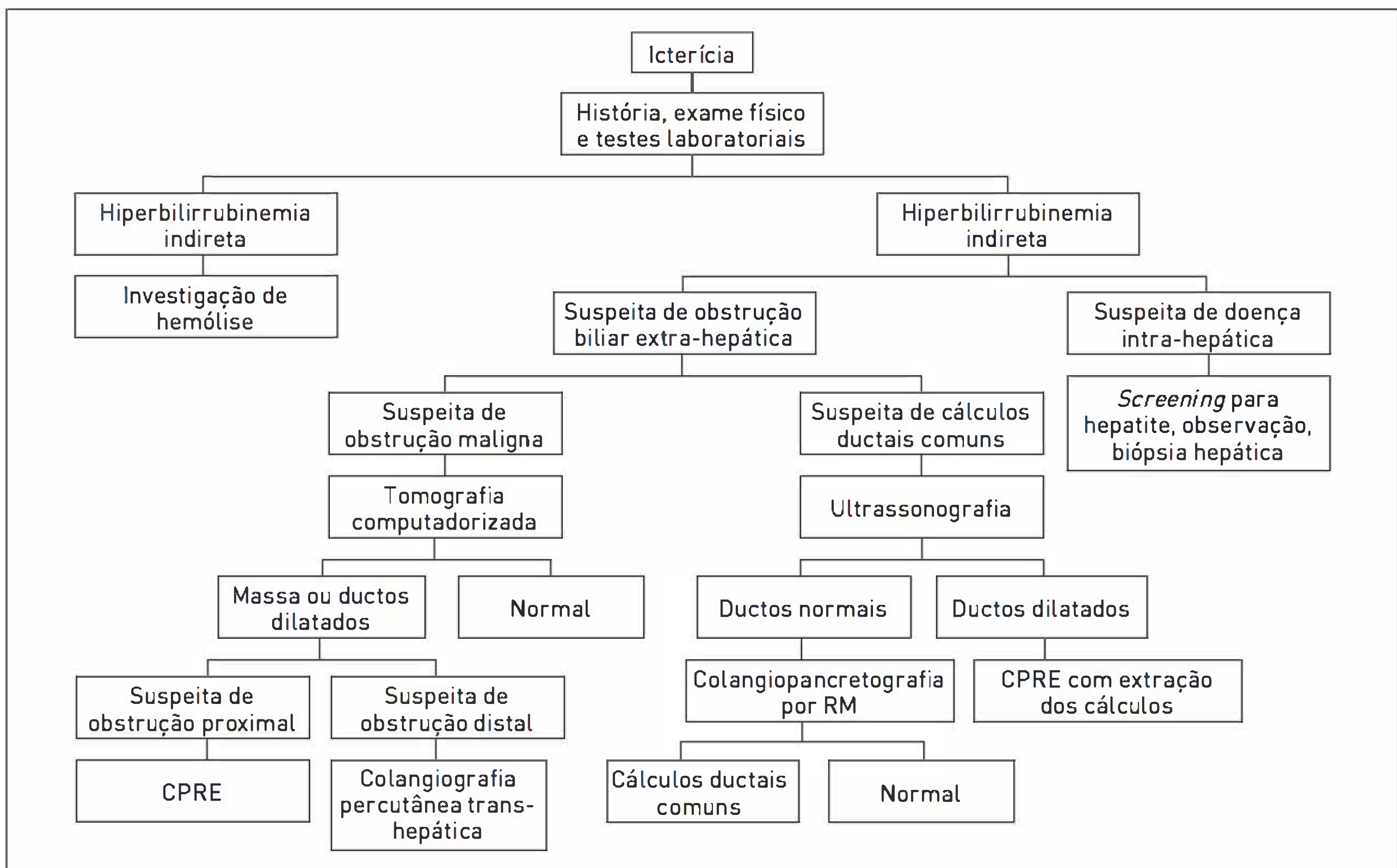


FIGURA 40.4

Algoritmo diagnóstico da coledocolitíase.

do colédoco. Como os cálculos nos ductos biliares tendem a se mover para a parte distal do colédoco, a presença de gases no intestino pode impossibilitar o diagnóstico na US. Um colédoco dilatado (> 8 mm em diâmetro) em um paciente com cálculos, icterícia e dor do tipo biliar sugere acentuadamente coledocolitíase. A realização de colangiografia por ressonância nuclear magnética pode evidenciar detalhes anatômicos, e esse exame apresenta sensibilidade e especificidade de 95% e 89%, respectivamente, no diagnóstico de coledocolitíase. A colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE) é considerada o exame padrão-ouro no diagnóstico de cálculos no colédoco. Após a realização da US transabdominal, deve-se classificar os pacientes em três grupos, conforme apresenta a Tabela 40.2.

■ Tratamento

A coledocolitíase deve sempre ser tratada, mesmo se assintomática, devido ao risco de complicações graves, como a colangite e a pancreatite aguda. A terapia endoscópica inclui esfínterotomia e extração do cálculo. Pequenos cálculos (< 2 cm) podem ser removidos facilmente, assim como os maiores podem ser triturados com litotripsia antes da extração. Após a terapia endoscópica, deve-se realizar colecistectomia laparoscópica. Sempre que for

realizada coledocotomia, é obrigatória a colocação do dreno de Kehr para drenagem e controle no período pós-operatório. A cirurgia para coledocolitíase é *obrigatoriamente* indicada após falha do procedimento endoscópico. Em alguns casos mais complexos de litíase da via biliar (p. ex., cálculos intra-hepáticos, estenose do esfíncter de Oddi, coledocolitíase primária, etc.), indica-se a derivação biliodigestiva por meio de técnicas como coledocoduodenostomia ou coledocojejunostomia em Y de Roux.

■ Complicações

As principais complicações manifestadas em pacientes com coledocolitíase são as seguintes:

- Colangite bacteriana aguda;
- Abscesso hepático piogênico;
- Pancreatite aguda biliar;
- Cirrose biliar primária.

COLANGITE AGUDA

■ Definição

A colangite aguda é uma síndrome clínica caracterizada por febre, icterícia e dor abdominal causada por estase e infecção do trato biliar, ocorrendo, na maioria das vezes, devido à obstrução deste.

■ Patogênese

Para que a colangite se desenvolva, são necessárias duas condições: existência de bactérias no trato biliar e obstrução parcial ou completa. As bactérias originam-se devido à ascensão do duodeno, invadem o sistema porta e alcançam o trato biliar. Embora o sistema biliar seja estéril, havendo alguma doença obstrutiva, a estase predispõe esse sistema à colonização e ao crescimento bacteriano. Os organismos mais encontrados no sistema biliar são *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* e *Bacteroides fragilis*. Contudo, mesmo com altas concentrações de bactérias nas vias biliares, a colangite não se desenvolve sem elevadas pressões intraductais (de 18 a 29 cm H₂O). (Quadro. 40.1).

■ Sinais e sintomas

A **triade de Charcot**, composta por febre, dor abdominal ou no hipocôndrio direito e icterícia, ocorre em 50 a 70% dos pacientes com colangite em um atendimento de emergência, havendo febre, dor abdominal e icterícia em 90%, 70% e 60% deles, respectivamente. Hipotensão e alteração do estado mental são observadas quando há sepse, formando, junto com o quadro descrito, a **pêntade de Reynolds**, a qual evidencia uma colangite supurativa.

TABELA 40.2 Classificação dos pacientes com coledocolitíase de acordo com o grau de risco

Grau de risco	Quadro clínico	Exames de imagem indicados para confirmação do diagnóstico
Alto risco	Icterícia flutuante, colúria, episódios de acolia fecal ou colangite bacteriana aguda recorrente	Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
Médio risco	História de colecistite, colangite ou pancreatite e colédoco ≥ 5 mm na US e, pelo menos, dois dos seguintes fatores: hiperbilirrubinemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento de transaminases	Colangiorressonância
Baixo risco	idem ao do médio risco, mas com colédoco < 5 mm	Colecistectomia (CCT) e colangiografia transoperatória
Muito baixo risco	Ausência de todos os sintomas anteriormente citados	CCT laparoscópica apenas

QUADRO 40.1 Principais condições associadas à colangite

Coledocolitíase (60%)
 Tumores malignos: cabeça de pâncreas, carcinoma de vias biliares, carcinoma da ampola de Vater
 Estenoses benignas: trauma pós-colecistectomia
 Anastomose bilioentérica: refluxo colangiovenoso e colangiolímfático
 Procedimentos invasivos: colangiografia (comum ou trans-hepática percutânea), CPER
 Obstrução por corpo estranho
 Obstrução por parasitas: *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*

O diagnóstico diferencial inclui as ocorrências de colecistite aguda, abscesso hepático piogênico e cisto de colédoco infectado.

■ Diagnóstico

A realização de uma anamnese adequada é essencial para o diagnóstico. Os achados laboratoriais indicam a natureza infecciosa e inflamatória da doença e a obstrução biliar associada, ou seja, leucocitose com desvio, associada a um padrão colestático das enzimas hepáticas (elevação nas transaminases, fosfatase alcalina, GGT e hiperbilirrubinemia direta). O nível de amilase sérica pode estar elevado cerca de 3 a 4 vezes acima do normal, sugerindo associação a pancreatite. Hemoculturas devem ser realizadas em todos os pacientes com suspeita de colangite a fim de orientar a escolha antibiótica.

O primeiro exame de imagem a ser realizado em um paciente com suspeita de colangite é a US para visualização de possíveis cálculos e dilatação do colédoco. Na sequência, deve-se indicar a CPRE, para a confirmação diagnóstica, e instituição terapêutica, com esfínterectomia, extração do cálculo e colocação de prótese quando for necessário. A colangiopancreatografia por ressonância magnética tem sido instituída como uma nova técnica para a avaliação de coledocolitíase, principalmente em pacientes pós-colecistectomia ou quando a CPRE não apresenta bons resultados para delinear anormalidades ductais. A US endoscópica é outra opção para a visualização de litíase biliar.

■ Tratamento

O tratamento do paciente com colangite deve ter como base dois princípios: controlar o quadro séptico e corrigir a condição subjacente. O primeiro princípio fundamenta-se no tratamento com antibioticoterapia intravenosa e monitoração em setor de cuidados intensivos, com suporte de vasopressores quando for necessário. Os antibióticos mais

utilizados são aminoglicosídeos, para gram-negativos, ou associação de ampicilina e gentamicina, objetivando eficácia contra *Enterococcus*. A monoterapia com piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam, levofloxacino ou imipenem também são opções disponíveis. A maioria dos pacientes responde a essas medidas. Entretanto, as vias biliares obstruídas devem ser drenadas assim que possível. Deve-se realizar descompressão do trato biliar de forma endoscópica, via trans-hepática percutânea ou cirurgicamente. A escolha do tratamento depende do grau e da natureza da obstrução que o paciente apresenta. A colangite aguda está associada a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5%. Quando ela desenvolve-se junto a falência renal, insuficiência cardíaca, abscesso hepático e malignidades, as taxas de morbidade e mortalidade são muito maiores.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente do caso clínico em questão apresentou quadro típico de coledocolitíase com colangite. Foi estabelecido tratamento com antibioticoterapia intravenosa com ampicilina e sulbactam, seguido por colecistectomia via laparoscópica com colangiografia transoperatória, a qual evidenciou cálculo localizado no colédoco distal. Realizou-se cirurgia do canal biliar comum, com coledocotomia e remoção do cálculo. O paciente teve melhora da condição no período pós-operatório, sendo mantido com tubo T na via biliar. Ele recebeu alta com intenção de retirada do dreno de Kehr em três semanas, precedido de colangiografia pelo dreno.

LEITURAS RECOMENDADAS

Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. N Engl J Med. 2008;358(26):2804-11.

Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.

Zinner M, Ashley S Jr. Maingot's abdominal operations. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cirrose e suas complicações

Stela Scaglioni Marini
Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 55 anos, branco, foi trazido ao serviço de emergência devido a dois episódios de hematêmese volumosa, tendo o último episódio ocorrido há quatro horas de sua chegada. O paciente afirmou não apresentar doenças prévias. Há três anos, durante doação de sangue, descobriu ser portador de hepatite C. Ele relata consumo diário de álcool, desde os 16 anos, de em média uma garrafa de destilado por dia, tendo bebido na noite anterior à admissão hospitalar. Não há história de ascite ou quadro sugestivo de encefalopatia hepática no passado. Ao realizar exame, constatou-se estado geral regular, mucosas úmidas, descoradas, lucidez, orientação em relação a tempo e espaço, icterícia, sem flapping. O abdome apresentou-se globoso, com macicez móvel positiva, e o fígado não era palpável. As extremidades estavam frias, e pulsos pediosos foram diagnosticados. Em relação à ausculta cardíaca, o paciente apresentou-se taquicárdico (frequência cardíaca de 120 bpm) e com pressão arterial de 100/70 mmHg. Observaram-se telangiectasias no tórax, eritema palmar, entumescimento das glândulas parótidas e ginecomastia discreta. Durante avaliação inicial, verificou-se novo episódio de hematêmese volumosa, tendo evoluído para choque associado a rebaixamento do sensório. Os exames laboratoriais realizados na chegada do paciente e os resultados foram os seguintes: hemoglobina de 8,6 g/dL; 2.300 leucócitos, creatinina de 0,9 mg/dL, ureia de 122 mg/dL, albumina de 2,6; tempo de protrombina de 42% (INR 1,5); bilirrubina total de 4,6 mg/dL; bilirrubina direta de 0,9 mg/dL; aspartato-aminotransferase (AST) de 122 (12-45); alanino-aminotransferase (ALT) de 58 U/L (12-45); gama-glutamilttransferase (GGT) de 620 U/L (até 60); fosfatase alcalina de 64 U/L (60-100).

DEFINIÇÃO

A cirrose é um estágio tardio de fibrose progressiva, caracterizado pela distorção da arquitetura hepática com formação de nódulos regenerativos. Geralmente, é uma doença considerada irreversível nos estágios avançados.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência mundial de cirrose é desconhecida. A cirrose é a décima segunda causa de morte nos Estados Unidos,

causando mais de 25.000 óbitos a cada ano. No Brasil, são notificadas em média 12.800 mortes/ano.

ETIOLOGIA

Um grande número de doenças pode ser causa de cirrose. Uma anamnese detalhada associada à avaliação laboratorial e histopatológica permitem definir a etiologia da hepatopatia na maioria dos casos. Doença hepática alcoólica e hepatite C são as causas mais frequentes de cirrose em países desenvolvidos do Ocidente. Já na Ásia e na África, o vírus B é a principal etiologia da cirrose. Após

descoberta do vírus C, em 1989, e da esteato-hepatite, observou-se significativa redução na ocorrência de cirrose criptogênica (Fig. 41.1).

PATOGÊNESE

A fibrose é decorrente da ativação das células estreladas, responsáveis por armazenar vitamina A e outros derivados retinóicos em estado de equilíbrio. No entanto, em decorrência de alguma agressão inflamatória continuada, as células estreladas ativam-se e passam a sintetizar colágeno e produzir citocinas, de forma a desencadear fibrose hepática progressiva e cirrose. Os nódulos de regeneração correspondem a um novo arranjo de hepatócitos (sem a presença de veia centrolobular) incapaz de substituir a função hepatocitária.

As principais consequências clínicas da cirrose são aumento da pressão nos vasos intra-hepáticos, alteração na função hepatocitária e hepatocarcinoma. As anormalidades circulatórias observadas em pacientes cirróticos (vasodilatação esplâncnica, vasodilatação e hipoperfusão renal, retenção de sal e água, redução do débito cardíaco) são decorrentes de alterações vasculares que resultam em elevação da pressão portal.

SINAIS E SINTOMAS

Determinados achados no exame físico, descritos na Tabela 41.1, sugerem o diagnóstico de cirrose.

A observação de tais achados ao se realizar exame físico sugere o diagnóstico de insuficiência hepatoce-

lular crônica. No entanto, eles não são específicos de uma determinada etiologia, com exceção de achados de entumescimento das parótidas, contratura de Dupuytren, neuropatia e pancreatite crônica, que sugerem hepatopatia por álcool.

A presença de ascite pode ser suspeita quando o paciente relata aumento do volume abdominal, com abdome globoso e macicez móvel (volume $\geq 1,5$ L). O exame ecográfico é mais sensível para certificar esse diagnóstico, possibilitando a detecção de volumes superiores a 100 mL. Ao realizar o diagnóstico clínico ou ecográfico de ascite, dever-se submeter o paciente à punção desse fluido às cegas, caso seja volumosa, ou sob orientação ecográfica.

EXAMES LABORATORIAIS

Certas anormalidades nos exames laboratoriais sugerem hepatopatia crônica e auxiliam na definição da gravidade e da etiologia da doença.

Aminotransferases: aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) estão geralmente normais ou moderadamente elevadas. Relação AST/ALT maior do que 2 sugere etiologia alcoólica.

Fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamil transpeptidase (GGT): ambos elevam-se significativamente nas doenças hepáticas colestáticas (colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária). Já nas lesões hepatocelulares, eles apresentam-se normais ou com discreta elevação.

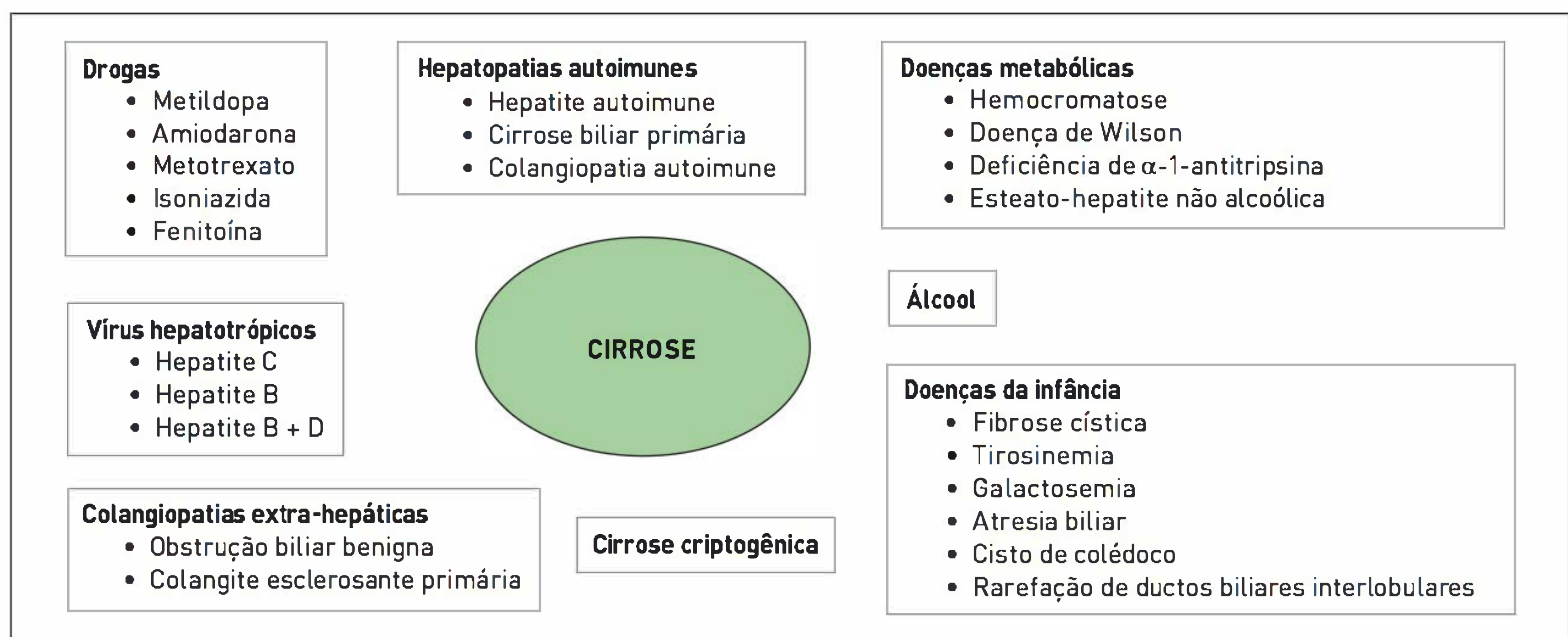


FIGURA 41.1

Etiologia da cirrose.

TABELA 41.1 Achados sugestivos de cirrose

Achado	Descrição	Causa
Icterícia	Coloração amarelada de pele, córnea e mucosas	Comprometimento na função de excreção do hepatócito
Aranhas vasculares	Arteriola central com pequenos vasos radiais, principalmente observados no tronco e na face	Elevação do nível do estradiol decorrente de menor degradação hepática
Fígado nodular	Irregular, superfície endurecida à palpação	Fibrose, nódulos de regeneração
Esplenomegalia	Baço aumentado à palpação	Hipertensão porta, vasodilatação esplâncnica
Ascite	Fluido na cavidade abdominal detectável clinicamente quando ≥ 1,5 L	Hipertensão porta
Cabeça de medusa	Veias proeminentes ao redor do umbigo	Hipertensão porta, abertura da veia umbilical
Eritema palmar	Eritema poupando região central das mãos	Elevação do nível do estradiol decorrente de menor degradação hepática
Contratura de Dupuytren	Fibrose e contração da fáscia palmar	Estresse oxidativo
Ginecomastia	Proliferação benigna das glândulas mamárias	Aumento da conversão de androstenediona em estrona e estradiol, redução e degradação do estradiol no fígado
Hipogonadismo	Principalmente na cirrose alcoólica ou por hemocromatose	Efeito tóxico de álcool e ferro
Flapping	Tremor à dorsiflexão das mãos	Encefalopatia hepática, neurônios motores não inibidos
Hálito hepático (<i>fector hepaticus</i>)	Odor adocicado	<i>Shunt</i> portossistêmico, insuficiência hepática
Anorexia, fadiga, perda de peso e de massa muscular	Em > 50% dos cirróticos	Catabolismo

Bilirrubinas: valores elevados de bilirrubinas, principalmente devido a fração direta, correlacionam-se com mau prognóstico na cirrose. Pacientes com doença hepática compensada podem apresentar níveis normais de bilirrubina.

Albumina: a albumina é uma proteína sintetizada exclusivamente no fígado, sendo sua dosagem importante na definição de gravidade da cirrose.

Tempo de protrombina: o fígado é responsável pela síntese de proteínas necessárias para coagulação (fatores V e VII), de forma que o tempo de protrombina (TP) evidencia o grau de disfunção na síntese hepática.

Hipergamaglobulinemia: *shunt* de sangue venoso portal no intestino estimula produção de imunoglobulinas, especialmente de IgG.

Pancitopenia: é frequente a presença de anemia multifatorial em pacientes com cirrose (deficiência de folato, toxicidade pelo álcool, sangramento crônico pelo trato digestivo, supressão medular, hiperesplenismo). Além disso, graus avançados de cirrose associam-se a hiperesplenismo secundário à hipertensão portal, acarretando diminuição na contagem de leucócitos e plaquetas.

Hiponatremia: a hiponatremia é causada pela incapacidade dos rins de excretar água por ação do hormônio antidiurético (ADH).

DIAGNÓSTICO

Frequentemente, o paciente com cirrose procura atendimento médico com complicações da doença (p. ex., encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta, ascite, peritonite bacteriana espontânea) e presença de achados de hepatopatia crônica. No entanto, há pessoas assintomáticas, cujo diagnóstico é realizado por meio de anormalidades em exames laboratoriais, como plaquetopenia, elevação de transaminases, hipoalbuminemia, prolongamento do TP e elevação de bilirrubina. Como já comentado, a cirrose, na maioria dos casos, é decorrente do consumo excessivo de álcool e/ou da infecção crônica pelos vírus B ou C. Em situações em que o paciente não apresenta história de consumo de bebida alcoólica e evidencia marcadores de hepatite viral negativos, está indicada a solicitação dos seguintes exames para se investigar outras causas de cirrose (Quadro 41.1).

Embora os exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) possam sugerir a presença de cirrose, o diagnóstico definitivo é realizado por meio de análise histopatológica.

QUADRO 41.1 Exames indicados para investigar as causas de cirrose em pacientes sem história de consumo excessivo de bebida alcoólica e com marcadores de hepatite viral negativos

• Hepatite autoimune	→ FAN, antimúsculo liso, anti-LKM
• Cirrose biliar primária	→ antimitocôndria
• Doenças metabólicas	→ ferro, saturação transferrina (hemocromatose)
	→ cobre, ceruloplasmina (doença de Wilson)
	→ dosagem sérica α-1-antitripsina (deficiência de α-1-antitripsina)

Em contrapartida, esses exames são muito úteis na detecção de complicações da cirrose, como carcinoma hepatocelular, trombose do sistema porta e ascite.

A biópsia hepática é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de cirrose. Por meio dela, é possível determinar o grau de fibrose hepática. Os escores mais utilizados para graduar o grau de fibrose são o de Metavir e o de Ishak.

COMPLICAÇÕES

Ascite. Essa é a complicação mais comum da cirrose. Ela consiste em acúmulo de líquido na cavidade peritoneal como consequência do desenvolvimento de hipertensão porta. Os seguintes exames devem ser solicitados a fim de definir a etiologia da ascite, bem como descartar peritonite bacteriana espontânea: contagem total e diferencial de células, citopatológico, albumina, proteínas totais, gram e cultura. Glicose, amilase e LDH são exames úteis caso haja suspeita de perfuração de víscera oca. O exame mais importante para diagnosticar a etiologia da ascite é determinado por meio do gradiente soro-ascite (GASA) calculado conforme mostra o Quadro 41.2.

QUADRO 41.2 Cálculo do gradiente Soro-ascite

GASA = albumina sérica – albumina ascite (mg/dL)	
> 1,1	→ cirrose, insuficiência cardíaca, hepatite alcoólica, Budd-Chiari
< 1,1	→ ausência de hipertensão portal: carcinomatose e tuberculose peritoneal, serosite, ascite pancreática, coleperitônio
< 1,1	→ ausência de hipertensão portal: carcinomatose e tuberculose peritoneal, serosite, ascite pancreática, coleperitônio.

A gravidade da ascite pode ser classificada da seguinte forma:

- Estágio 1: apenas detectável por ultrassonografia.
- Estágio 2: distensão abdominal, ascite moderada.
- Estágio 3: ascite volumosa, grande distensão abdominal.

Refratária: não responsiva ou pouco responsiva à terapia com diuréticos; efeitos adversos com uso de diurético.

Peritonite bacteriana espontânea. A peritonite bacteriana espontânea é a infecção do líquido de ascite sem uma causa secundária intraperitoneal, como uma víscera perfurada. Ela caracteriza-se por febre e dor abdominal, podendo ser assintomática. O diagnóstico é estabelecido por uma contagem elevada de polimorfonucleares no líquido de ascite (≥ 250 células/mm³) ou uma cultura positiva.

Síndrome hepatorrenal. Essa síndrome é o desenvolvimento de insuficiência renal como resultado da hipoperfusão renal em um paciente com cirrose avançada (Quadro 41.3).

Hemorragia por varizes esofágicas ou gástricas

Síndrome hepatopulmonar. Essa síndrome é caracterizada por piora da oxigenação e presença de anormalidades vasculares intrapulmonares (dilatações vasculares intrapulmonares) em paciente com cirrose.

Encefalopatia hepática. Caracteriza-se por anormalidades neuropsiquiátrias potencialmente reversíveis em um paciente com disfunção hepática (Quadro 41.4).

Hepatocarcinoma. Todos os pacientes com cirrose apresentam risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, sendo que, em algumas causas de cirrose, esse

QUADRO 41.3 Critérios diagnósticos de síndrome hepatorrenal

- Presença de doença hepática aguda ou crônica com insuficiência hepática avançada e hipertensão portal;
- Creatinina sérica > 1,5 mg/dL;
- Ausência de outra causa de doença renal, como choque, uso de drogas nefrotóxicas ou evidência de obstrução ou alteração do parênquima renal à ecografia. O sedimento urinário deve ser normal, com uma excreção de hemácias < 50/campo e de proteínas < 500 mg/dia;
- Ausência de melhora da função renal após expansão de volume com albumina intravenosa (1 g/kg de peso corporal/dia até 100 g/dia), por pelo menos dois dias, com suspensão dos diuréticos.

QUADRO 41.4 Classificação de West-Haven para encefalopatia hepática

- Grau 1: alteração de humor e sono
- Grau 2: confusão mental, presença de *flapping*
- Grau 3: torpor
- Grau 4: coma

risco parece maior, como em cirrose por hepatite B ou C, esteato-hepatite não alcoólica e hemocromatose. Para um diagnóstico precoce, os pacientes com cirrose devem ser submetidos a rastreamento de carcinoma hepatocelular, com realização de ultrassonografia abdominal e dosagem de alfafetoproteína de seis em seis meses.

PROGNÓSTICO

O prognóstico de paciente com cirrose pode ser estimado por meio da classificação de Child-Pugh, que utiliza critérios clínicos e laboratoriais. Essa classificação também é útil para definir pacientes com mais chances de necessitar de tratamento cirúrgico (Tab. 41.2 e 41.3).

A fim de classificar os pacientes Child C, foi criado, em 2001, pela Mayo Clinic, o *Model for End Liver Disease* (MELD),¹ por meio do qual é possível determinar a sobrevida a curto prazo (três meses). O MELD é um valor numérico, variando de 6 (menor gravidade) a 40 (maior gravidade), utilizado para quantificar a urgência de transplante de fígado em pacientes com 12 ou mais anos de idade.

TABELA 41.2 Classificação de Child-Pugh

	1	2	3
Bilirrubinas totais (mg%)	< 2	2-3	> 3
Albumina (g%)	> 3,5	3,5-2,8	< 2,8
TP	< 4	4-6	> 6
Ascite	0	Leve	Moderada
Encefalopatia	0	1-2	3-4

TABELA 41.3 Classificação de Child-Pugh – sobrevida em um ano – mortalidade cirúrgica

Classificação	Sobrevida em 1 ano	Mortalidade cirúrgica
Child A (5-6 pontos)	100%	80%
Child B (7-9 pontos)	80%	30%
Child C (10-15 pontos)	45%	10%

- **MELD:** $9,57 \times \log \text{ creatinina (mg/dL)} + 3,78 \times \log \text{ bilirrubina (mg/dL)} + 11,2 \times \log \text{ INR} + 6,43$

TRATAMENTO

Em vários estudos recentes, têm-se observado avanços na prevenção e no tratamento das complicações decorrentes da cirrose, possibilitando grande utilidade para a prática clínica e parecendo melhorar a sobrevida livre de transplante desses pacientes.

É importante ressaltar que cirróticos estão predispostos a apresentar infecções bacterianas, especialmente durante episódios de descompensação da doença, de forma a piorar ainda mais a síntese hepática, elevar a pressão portal e predispor à encefalopatia hepática.

As principais complicações da cirrose possíveis de ser prevenidas, com sua profilaxia e tratamento, podem ser verificadas na Tabela 41.4.

O transplante hepático é o tratamento definitivo para os pacientes com cirrose descompensada, sendo

TABELA 41.4 Prevenção e tratamento das complicações da cirrose

	Prevenção	Tratamento
Sangramento variceal	Betabloqueadores não seletivos Ligadura elástica de varizes esofágicas (LEVE)	Ressucitação, vasoconstritores, escleroterapia/ LEVE/TIPS/ <i>shunt</i> cirúrgico
Ascite	Dieta pobre em sódio	Dieta pobre em sódio Diuréticos Paracentese de alívio
Insuficiência renal	Evitar hipovolemia	Suspender diuréticos Reidratação Albumina IV
Síndrome hepatorrenal	Evitar hipovolemia, prevenir infecção	Albumina + terlipressina IV
Encefalopatia hepática	Evitar precipitantes: infecção/distúrbio eletrolítico sangramento/uso de sedativos/alta ingesta proteica	Tratar fatores precipitantes; Lactulose (enema ou via oral) Neomicina, metronidazol VO, ornitina IV ou VO
Peritonite bacteriana espontânea (PBE)	Tratar ascite Profilaxia primária ou secundária com antibiótico	Antibiótico IV Albumina IV

TIPS, transjugular intrahepatic portosystematic shunt.

geralmente considerado quando há complicações da hipertensão portal ou manifestação de algum comprometimento da função sintética do fígado.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Na avaliação inicial, o paciente apresentava sinais clínicos e exames laboratoriais compatíveis com cirrose e hepatite alcoólica (Child C, 11 pontos/MELD 16). Após estabilização clínica obtida por transfusão de hemoderivados e uso de terlipressina, o paciente foi submetido à endoscopia digestiva alta. Por meio desta, evidenciaram-se varizes esofágicas de médio e grande calibre com ponto de ruptura, sendo realizada LEVE com cinco bandas. Não ocorreram novos episódios de hemorragia digestiva após o procedimento, mas o paciente desenvolveu encefalopatia de grau 2, com melhora após realização de enema de lactulose. A análise do líquido de ascite apresentou 1.200 células (55% de neutrófilos), GASA de 2,1; proteínas totais de 0,7, cultural negativo, configurando diagnóstico de peritonite bacteriana espontânea (PBE). Foi prescrita a administração de cefotaxima, por sete dias, associada à albumina IV. A ultrassonografia abdominal evidenciou fígado de dimensões reduzidas, com contornos irregulares e hipertrofia do lobo esquerdo, ascite de moderada quantidade e baço de 16 cm. O paciente teve boa evolução clínica e recebeu alta em uso de vitaminas (tiamina, complexo B), lactulose, propranolol, furosemida, espironolactona e norfloxacino, além de encaminhamento ao ambulatório de transplante hepático. Ele passou a frequentar reuniões do AA (alcoólicos anônimos), permanecendo em abstinência alcoólica.

REFERÊNCIA

1. Mayo Clinic. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) [Internet]. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.mayoclinic.org/meld/>.

LEITURAS RECOMENDADAS

Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110-22.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med.* 2004;350(16):1646-54.

Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 2006;74(5):756-62.

Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet.* 1997;350(9087):1309-15.

Organização Pan-Americana da Saúde: Brasil [Internet]. Brasília: PAHO; 2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: new.paho.org/bra.

Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8.

Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's disease of the liver.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.

Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;345(9):669-81.

Hepatite alcoólica não cirrótica

Enelise Campos Baldin
Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 45 anos, branco, procura auxílio médico no hospital devido a desconforto abdominal e icterícia há cinco dias. Relata anorexia e vômitos ocasionais há aproximadamente 15 dias. O paciente é tabagista e etilista pesado (1 maço/dia e 1 L/cachaça/dia há 10 anos). Ele afirma não apresentar outras comorbidades. Ao realizar exame, verifica-se que o paciente está em estado geral regular, emagrecido e ictérico ++/4. A pressão arterial é de 100/60 mmHg, a temperatura axial de 38°C e a frequência cardíaca de 110 bpm. Constata-se aparelho cardiovascular e aparelho respiratório sem particularidades, abdome plano, flácido, fígado palpável 3 cm abaixo do rebordo costal, doloroso à palpação, sem sinais de irritação peritoneal ou ascite. Os resultados dos exames complementares são os seguintes: hemoglobina de 11,5 g/dL, Hematócrito de 34%, volume corpuscular médio (VCM) de 104 fL, 16.000 leucócitos, sem desvio à esquerda, aspartato-aminotransferase (AST) de 254 UI/L, alanino-aminotransferase (ALT) de 115 UI/L, fosfatase alcalina de 160 UI/L, gama-glutamilttransferase (GGT) de 220 U/L, bilirrubina total de 13 mg/dL, bilirrubina direta de 9,0 mg/dL, tempo de protrombina (TP) de 19 s, INR de 1,5, creatinina de 1,0 mg/dL, ureia de 50 mg/dL. Por meio da ultrassonografia de abdome foi possível evidenciar hepatomegalia. O paciente foi internado para a realização de exames complementares e início de tratamento.

DEFINIÇÃO

A hepatite alcoólica é definida como uma alteração degenerativa e inflamatória do fígado, causada por uso abusivo e prolongado de etanol. A doença afeta alcoolistas crônicos, com ou sem relatos de disfunção hepática, ou alcoolistas moderados após consumo exacerbado de bebida alcoólica. O termo hepatite alcoólica foi utilizado pela primeira vez por Beckett e colaboradores,¹ em 1961, para descrever uma doença hepática induzida pelo álcool, com fatores histológicos de inflamação aguda. O alcoolismo é responsável por problemas sociais, causando desestrutura familiar, e econômicos, relacionados a acidentes e perda de produtividade no trabalho. Além disso, o uso crônico de álcool pode causar uma série de danos hepáticos, incluindo esteatose, fibrose, hepatite alcoólica e cirrose.

EPIDEMIOLOGIA

A real prevalência da hepatite alcoólica é desconhecida devido ao caráter, muitas vezes, assintomático e não diagnosticável da doença. Ela pode ser estimada por meio das taxas de prevalência do alcoolismo, uma vez que a hepatite alcoólica acomete cerca de 35% dos alcoolistas.

A maioria dos pacientes que desenvolvem hepatite alcoólica são homens com idade entre 40 e 60 anos. A mortalidade, em casos leves, é baixa e, nos casos graves, pode chegar a 60%. A sobrevida é reduzida em mulheres e em idosos, sendo afetada pela presença de dano hepático grave, cirrose e ausência de abstenção alcoólica.

ETIOLOGIA

O consumo regular de álcool, mesmo que por pouco tempo, pode resultar em esteatose hepática, distúrbio no qual os hepatócitos contêm gotículas de triglicerídeos. Embora o fígado gorduroso volte ao padrão normal após abstenção alcoólica, a esteatose predispõe indivíduos que continuam ingerindo álcool à fibrose e à cirrose.

A quantidade de álcool que ocasiona dano hepático é variável, notando-se um aumento no risco de ocorrência de cirrose quando a quantidade ingerida é superior a 10 a 20 g/álcool/dia para mulheres e maior que 20 a 40 g/dia para homens. Além da quantidade e do período de tempo de ingesta alcoólica, outros fatores influenciam o desenvolvimento de doença hepática alcoólica, como idade avançada, sexo feminino, sobrepeso ou obesidade (IMC > 27 kg/m² em homens e > 25 kg/m² em mulheres).

PATOGÊNESE

O álcool é absorvido pelo estômago e pelo intestino, principalmente na porção proximal do intestino delgado, e metabolizado pelo fígado. Nos hepatócitos, ocorre a oxidação à acetaldeído e, na sequência, de acetaldeído à acetato. O acetaldeído causa os efeitos tóxicos sistêmicos do álcool, como náuseas, cefaleia e *flush*. A metabolização de acetaldeído à acetato gera um excesso de equivalentes redutores na forma de adenina dinucleotídeo nicotinamida (NAD), NADH, e inibe a oxidação de ácidos graxos e triglicerídeos, podendo ocasionar lipogênese. Além disso, o etanol promove o metabolismo lipídico por meio

da inibição do receptor alfa peroxissomo proliferativo ativado (PPAR-alfa) e AMP quinase e a estimulação da proteína ligante do elemento regulador do esterol. Esses fatores combinados resultam em um remodelamento metabólico hepático por armazenamento de gordura.

Produtos da peroxidação lipídica podem associar-se ao acetaldeído e às proteínas para produzir neoantígenos que estimulam resposta autoimune. A inibição desses proteossomas reduz o catabolismo das proteínas danificadas e pode contribuir para o acúmulo de citoqueratina e para a formação dos corpúsculos de Mallory.

Afinal, fisiopatologicamente, como o álcool ocasiona a hepatite alcoólica?

A ingesta alcoólica aumenta a liberação de marcadores de estresse oxidativo (EO), os quais são encontrados em níveis mais altos em pacientes com hepatite alcoólica. As espécies reativas do oxigênio (ROS) ativam citocinas nas células de Kupffer e podem afetar hepatócitos e células estreladas, contribuindo para o desenvolvimento de fibrose hepática. O EO influencia o dano hepático induzido pelo álcool por meio da atividade do citocromo P450, resultando em lesão mitocondrial, ativação da apoptose dependente do retículo endoplasmático e autorregulação da síntese lipídica (Fig. 42.1).

O TNF- α , produzido pelas células de Kupffer, parece ter um papel significativo na gênese da hepatite alcoólica. Seus níveis são mais elevados em pacientes com hepatite alcoólica do que em etilistas pesados sem doença hepática, e altos níveis estão relacionados à mortalidade.²

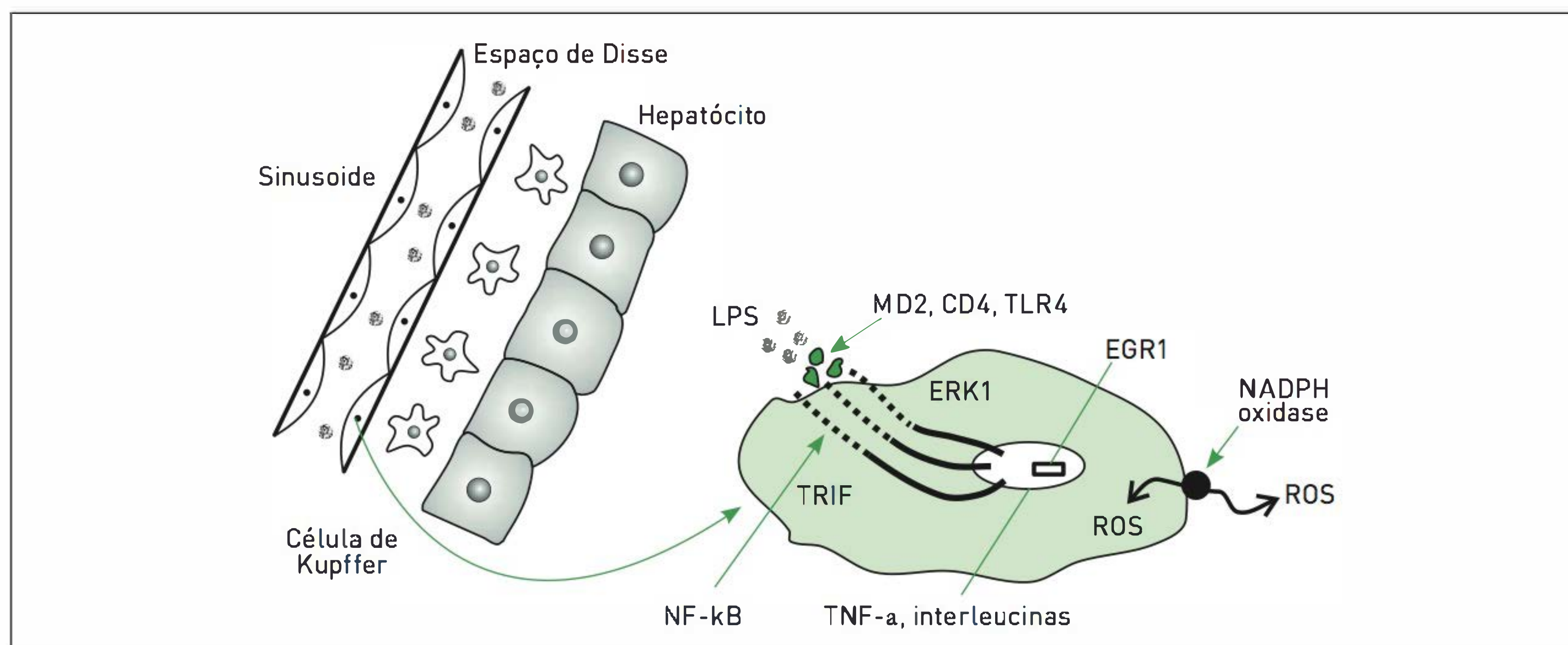


FIGURA 42.1

Fatores relacionados à gênese da hepatite alcoólica.

SINAIS E SINTOMAS

As manifestações clínicas da hepatite alcoólica variam de acordo com a gravidade. Nos casos leves, os pacientes podem estar assintomáticos ou oligossintomáticos, apresentando apenas mal-estar, náuseas e anorexia. Nas formas graves, há icterícia, febre, vômitos, hepatomegalia dolorosa, podendo ocorrer também ascite e encefalopatia hepática. Quadros graves de hepatite alcoólica geralmente se sucedem em pacientes com fígados cirróticos.

DIAGNÓSTICO

Exames laboratoriais

A maioria dos pacientes com hepatite alcoólica apresenta anemia macrocítica (deficiência de folato e/ou ação direta do etanol no desenvolvimento dos eritrócitos) e trombocitopenia. Entretanto, a contagem de leucócitos é normal ou elevada, algumas vezes com níveis compatíveis aos de estados leucemoides. Há elevação nos níveis das transaminases inferiores a 300 a 500 U/L, com aspartato aminotransferase (AST) tipicamente maior que a alanina aminotransferase (ALT), resultando em uma proporção AST/ALT maior do que 2.

Por que na hepatite alcoólica a AST é maior do que a ALT?

Os mecanismos propostos para essa proporção são atividade reduzida da ALT hepática, depleção da piridoxal 5'-fosfato induzida pelo álcool e aumento da AST mitocondrial hepática.²

Os níveis de bilirrubinas variam desde normais até muito altos, como 40 mg/dL. Já os de albumina sérica podem estar dentro dos limites da normalidade ou reduzidos. O tempo de protrombina, assim como o nível de creatinina sérica, podem estar elevados em pacientes com doença grave.

Outras alterações que podem ser encontradas na hepatite alcoólica são elevação de fosfatase alcalina (FA) e, principalmente, de gamaglutamiltranspeptidase (GGT).

Exame de imagem

Os exames de imagem são mais úteis no diagnóstico diferencial de hepatite alcoólica, como obstrução do trato biliar, abscesso hepático e carcinoma hepatocelular. A ultrassonografia pode evidenciar hepatomegalia e características sugestivas de hipertensão portal, como ascite e esplenomegalia.

Histologia

A biópsia hepática percutânea ou transjugular raramente é necessária para confirmar o diagnóstico da doença. Ela deve ser evitada em pacientes trombocitopênicos ou com tempo de protrombina prolongado devido ao de sangramento.

Os achados histológicos clássicos de hepatite alcoólica são balonização dos hepatócitos com inclusões eosinofílicas, denominados corpúsculos de Mallory (ou corpúsculos hialinos), circundados por neutrófilos. Em geral, há depósito de gordura – esteatose. A fibrose intrassinusoidal (entre as células endoteliais e os hepatócitos) é característica da hepatite alcoólica. Fibrose perivenular, periportal e cirrose podem coexistir em casos da doença (Fig. 42.2).

PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com doença hepática alcoólica depende do grau do dano, do estado nutricional, da presença de complicações ou comorbidades, como o vírus da hepatite C (HCV), e, principalmente, do cessamento, por parte do paciente, da ingesta alcoólica. Estimar o prognóstico desses pacientes é particularmente importante para determinar a necessidade de tratamento específico.

Uma variedade de escores têm sido utilizada para avaliar a gravidade da hepatite alcoólica e orientar o tratamento. Os mais utilizados são a função discriminante de Maddrey, escore de Glasgow, modelo para doença hepática terminal (MELD) e escore de Lille.

Outras variáveis prognósticas em pacientes com hepatite alcoólica são a presença de encefalopatia portossistêmica (EPS) e síndrome hepatorenal (SHR), com taxas de mortalidade, em um mês, de 50% para EPS e 75% para SHR.

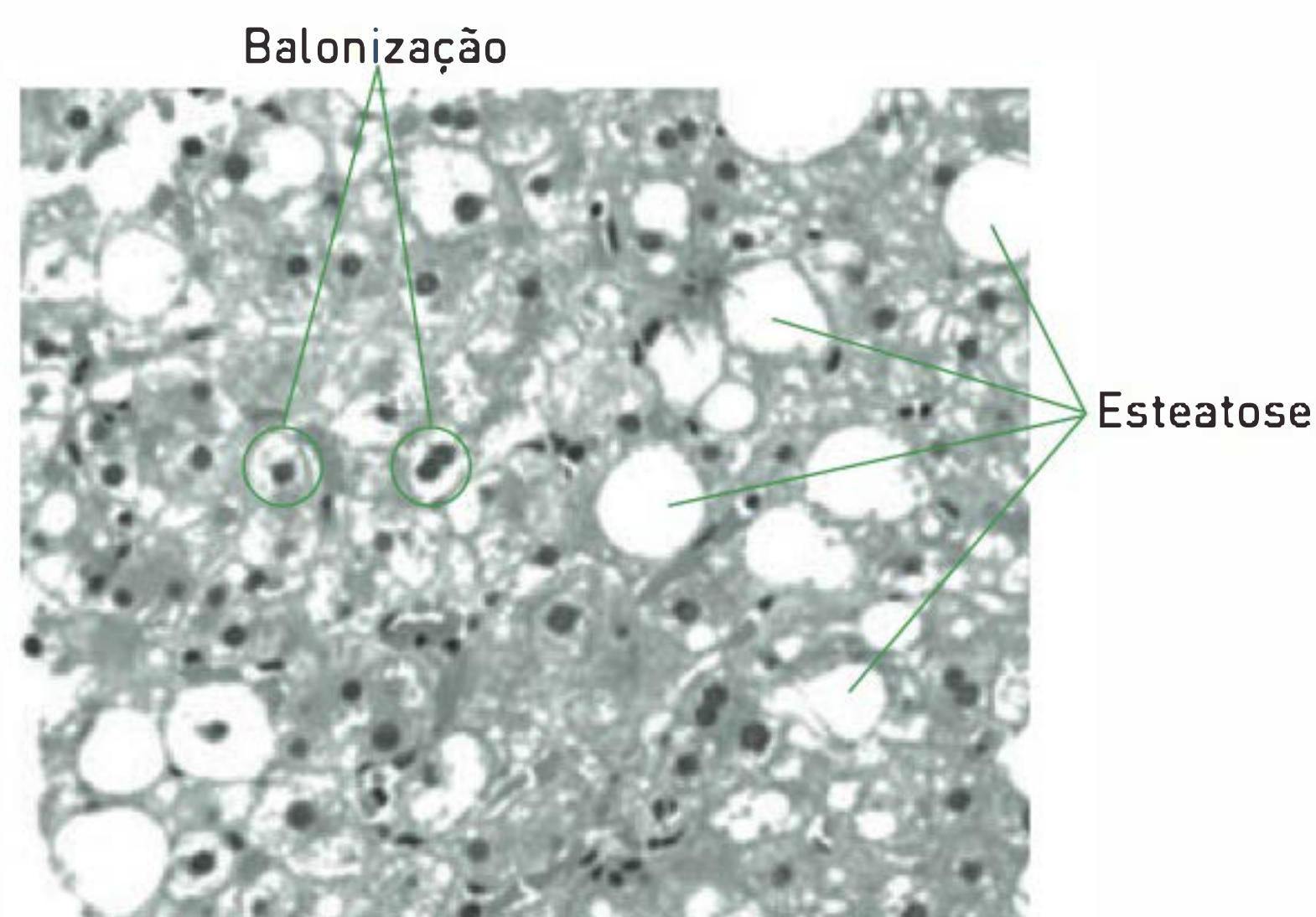


FIGURA 42.2

Aspectos histológicos da hepatite alcoólica. Presença de esteatose, balonização hepatocitária.

A função discriminante de Maddrey (DF) é calculada pela fórmula:

DF: $[4,6 \times \text{tempo de protrombina (TP) paciente} - \text{TP controle (em segundos)}]$
 $+ \text{bilirrubina total (BT) (mg/dL)}$

Esse índice prognóstico é usado para identificar pacientes com sobrevida curta. Pacientes com DF maior ou igual a 32 são classificados como tendo hepatite alcoólica grave, com taxas de mortalidade, em um mês, de 35 a 45%. Pacientes com DF menor do que 32 apresentam sobrevida em um curto prazo entre 90 e 100%.

O escore de Glasgow inclui dados como idade, contagem de leucócitos, ureia, BT e TP ou INR. Esse escore é utilizado para identificar pacientes com risco elevado de morte na ausência de tratamento e selecionar os que podem se beneficiar com o uso de corticosteroides. Pacientes com uma função discriminante de Maddrey maior ou igual a 32 e um escore de Glasgow maior ou igual a 9 que forem tratados com corticosteroides apresentam taxa de sobrevida, em três meses, em torno de 60%, quando comparados à de 38% entre os pacientes não tratados.

O escore de Lille tem como base dados pré-tratamento e utiliza a resposta dos níveis de BT após sete dias de administração de corticosteroides. A partir do resultado desse escore, pode-se determinar quando a medicação deve ser interrompida por falha na resposta.

O MELD é calculado em pacientes com hepatopatia grave que podem ser candidatos a um transplante. Ele baseia-se em um cálculo logarítmico e tem como função prever o risco de morte de um paciente enquanto este aguarda por transplante hepático. Para realizar o cálculo, utiliza-se as seguintes variáveis: creatinina sérica, bilirrubina total sérica e INR. Um valor de MELD maior ou igual a 21 está associado à mortalidade, em 90 dias, de 20%.

■ **Escore prognóstico**

- **Função discriminante de Maddrey:**
 $4,6 \times [\text{TP paciente} - \text{TP controle (segundos)}]$
 $+ \text{BT (mg/dL)}$
- **Escore de Glasgow:** ver Tabela 42.1
- **Lille:** $3,19 - 0,101 \times \text{idade (anos)} + 0,147 \times \text{albumina no dia zero (g/L)} + 0,0165 \times \text{diferença da bilirrubina nos dias 0 e 7 (mmol/L)} - 0,206 \times \text{insuficiência renal (0, se ausente, e 1 se presente)} - 0,0065 \times \text{bilirrubina no dia zero (mmol/L)} - 0,0096 \times \text{TP em segundos}$
Um escore de Lille > 0,45 indica falta de resposta ao corticoide.
- **MELD:** $9,57 \times \log \text{creatinina (mg/dL)} + 3,78 \times \log \text{bilirrubina (mg/dL)} + 11,2 \times \log \text{INR} + 6,43$

TABELA 42.1 Escore de Glasgow

Variável	Pontos atribuídos		
	1	2	3
Idade (anos)	< 50	≥ 50	-
Leucócitos (10 ⁹ /L)	< 15	≥ 15	-
Ureia (mmol/L)	< 5	≥ 5	-
INR	< 1,5	1,5-2,0	> 2,0
BT (mg/dL)	< 7	7-15	> 15

TRATAMENTO

Após o diagnóstico, vários aspectos devem ser considerados para um tratamento adequado da hepatite alcoólica.

■ **Medidas gerais**

- Abstenção alcoólica e tratamento da síndrome de abstinência alcoólica com benzodiazepínicos se necessário. A abstenção é fundamental, podendo acarretar regressão da esteatose e impedir inflamação e fibrose hepáticas.
- Reposição hidreletrolítica e vitamínica, incluindo tiamina, folato e piridoxina.
- Administração de vitamina K para pacientes com prolongamento do tempo de protrombina.
- Paracentese diagnóstica se houver ascite.
- Suporte nutricional, pois os pacientes apresentam-se em estado catabólico. É recomendada uma ingestão diária de 1,2 a 1,5 g/kg de proteínas e 35 a 40 kcal/kg.

■ **Tratamento medicamentoso**

Corticosteroides. A administração desse medicamento ainda causa muitas controvérsias, porém alguns estudos já observaram casos de benefício na redução da mortalidade a curto prazo.^{3,4} Ele é indicado somente em casos de hepatite alcoólica grave, definida como função discriminante de Maddrey maior ou igual a 32 (ou MELD ≥ 21) e/ou encefalopatia portossistêmica, na ausência de infecção ativa, síndrome hepatorrenal, infecção crônica pelo vírus da hepatite B e hemorragia gastrointestinal. A dose recomendada é de 40 mg/dia de prednisolona, por 28 dias, podendo ser interrompida de forma abrupta ou com redução gradual da dose. Após sete dias de terapia com corticosteroides, recomenda-se avaliação da resposta ao tratamento. Essa resposta pode ser avaliada por meio do cálculo do escore Lille. Um escore maior do que 0,45

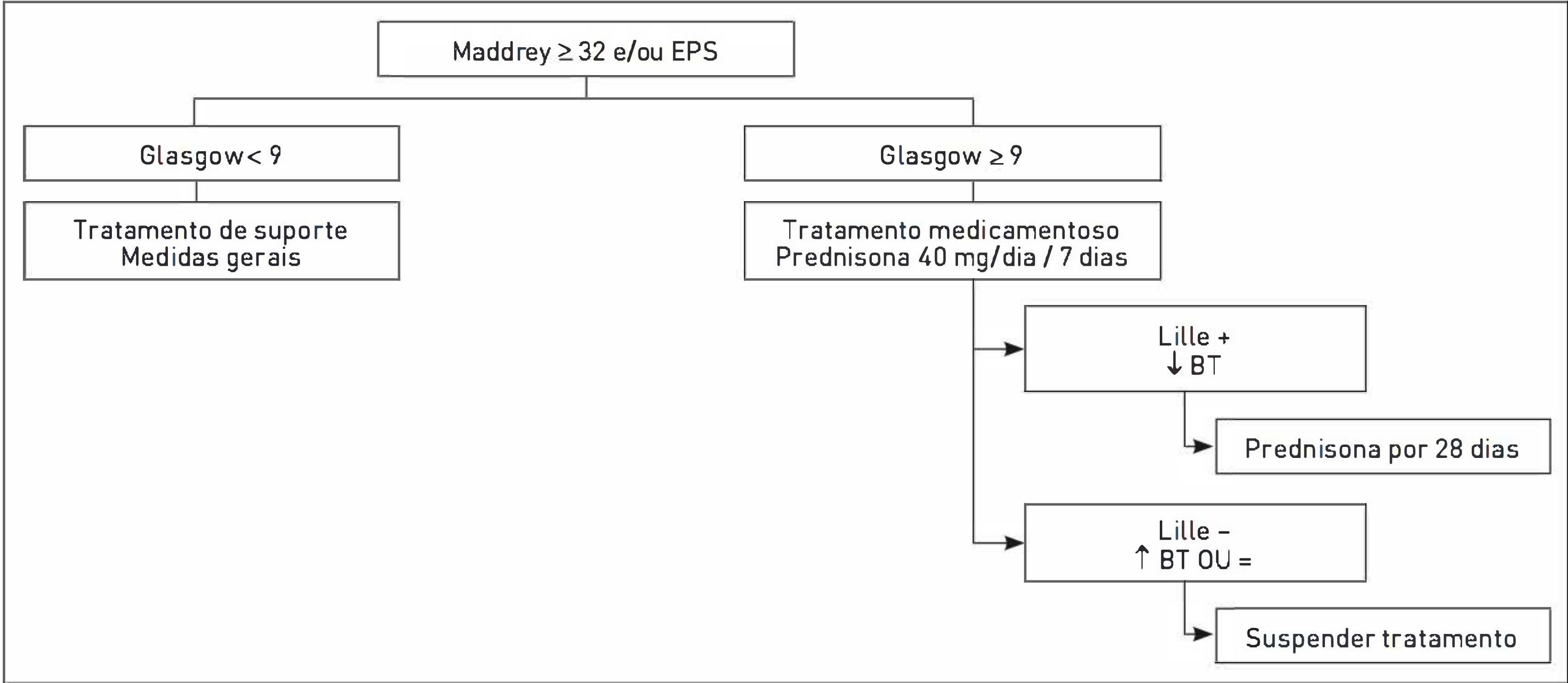


FIGURA 42.3
Algoritmo de tratamento da hepatite alcoólica.

indica falha na resposta à terapia, e, com isso, deve-se interromper o uso do corticoide (Fig. 42.3).

Pentoxifilina. Esse fármaco é um inibidor da fosfodiesterase com efeito na modulação da transcrição do TNF- α . Um estudo prévio observou redução da mortalidade a curto prazo no grupo tratado com pentoxifilina em relação ao grupo placebo.⁵ Seu benefício parece estar associado à prevenção da síndrome hepatorenal. A dose recomendada é de 400 mg, três vezes ao dia, por 28 dias, em pacientes com hepatite alcoólica grave, podendo ser administrada concomitantemente aos glicocorticoides. O tratamento pode ser interrompido no momento em que os níveis de bilirrubina estiverem menores do que 5 mg/dL.

■ **Transplante hepático**

Embora a sobrevida após transplante hepático em pacientes com doença hepática alcoólica seja semelhante à dos pacientes com outras causas de hepatopatia, a hepatite alcoólica é considerada contraindicação absoluta ao procedimento. Os pacientes precisam passar por um período de abstinência alcoólica de, pelo menos, seis meses para concorrerem a um transplante e devem receber avaliação psicológica e social cuidadosa para que a abstinência seja mantida após o transplante.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente foi diagnosticado como portador de hepatite alcoólica grave, tendo FD de Maddrey de 47 e Glasgow

de 9. Os marcadores de hepatites virais e a investigação complementar quanto a infecções foram negativas.

Iniciou-se tratamento com prednisolona, 40 mg/dia, e pentoxilifina, 400 mg, de 8/8 horas, assim como reposição vitamínica, medidas de suporte e para prevenção de síndrome de abstinência alcoólica.

A partir da endoscopia digestiva alta, não foram observadas varizes gástricas ou esofágicas. O paciente apresentou melhora clínica e laboratorial após sete dias de tratamento medicamentoso, com escore de Lille menor do que 0,45, sendo mantida a terapia por 28 dias.

A hepatite alcoólica é uma entidade comum em nossa prática clínica diária, devendo ser considerada em casos de pacientes etilistas com piora do estado geral e icterícia.

Apesar do péssimo prognóstico para pacientes com FD de Maddrey maior ou igual a 32, o tratamento medicamentoso pode melhorar a sobrevida, principalmente os sem cirrose concomitante.

Além do tratamento medicamentoso, esses pacientes precisam receber acompanhamento psiquiátrico e assistência social e psicológica para que permaneçam sem consumir álcool, pois a manutenção da ingestão de bebidas alcoólicas aumenta o número de complicações e a taxa de progressão para cirrose, reduzindo drasticamente a sobrevida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. Br Med J. 1961;2(5260):1113-9.

2. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2758-69.
3. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(12):1167-78.
4. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med*. 1990;113:299-307.
5. Akriviadis E, Blota R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637-48.

LEITURAS RECOMENDADAS

Alves JG. Temas de atualização em gastroenterologia. Rio de Janeiro: Trasso; 2006.

Amini A, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 2010;16(39):4905-12.

Ceccanti M, Attili A, Balducci G, Attilia F, Giacomelli S, Rontondo C, et al. Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(9):833-41.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56(12):1743-6.

Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(35):4377-93.

Yu CH, Xu CF, Ye H, Li L, Li YM. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. *World J Gastroenterol*. 2010;16(19):2435-9.

Doenças inflamatórias intestinais

Cristina Flores

Thaís Crivellaro Dutra Buttelli

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 25 anos, apresentou quadro de diarreia pastosa (4 a 6 episódios por dia), com eliminação de muco, sem pus ou sangue, associada a dor em cólica periumbilical e picos febris (37,8 a 38,3°C) há seis meses. Nos últimos dois meses, ela teve uma piora desse quadro, com aumento do número de evacuações, inapetência, fadiga, prostração e surgimento de orifício perianal com drenagem de secreção purulenta. A paciente relatou emagrecimento de 6 kg nesse período. Ela procurou auxílio médico no posto de saúde, tendo recebido metronidazol e albendazol por cinco dias, sem resolução do quadro. Ao realizar exame físico, mostrou-se levemente hipocorada (2+/4+), desidratada, com pressão arterial de 100/60 mmHg e frequência cardíaca de 102 bpm. No exame abdominal, verificou-se ruídos hidroaéreos aumentados, massa fixa, dolorosa em fossa ilíaca direita, sem sinais de peritonismo e sem outras megalias. No exame perianal, foi observada presença de orifício fistuloso, junto à borda anal direita, com drenagem de secreção purulenta à manipulação. Os exames laboratoriais realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes: hematócrito de 31%, hemoglobina de 10,5 g/dL, 10.500 leucócitos (7% de bastões), velocidade de sedimentação globular (VSG) de 76 mm/h, proteína C-reativa de 40 ng/L, leucócitos fecais positivo, EPF e coprocultura negativos (3 amostras), sódio de 143 mmol/L, potássio de 3,2 mEq/L, magnésio de 1,6 mg/dL, albumina de 2,7 g/dL.

Na colonoscopia, constatou-se presença de úlceras aftoides e ulcerações extensas serpinginosas em íleo terminal, ceco e colo descendente, com edema circunjacente, ao lado de áreas de mucosa aparentemente normal. Nos demais segmentos do colo, não foram evidenciadas alterações macroscópicas. No anatomopatológico do íleo, observou-se fragmentos demonstrando áreas de inflamação crônica com ulcerações estendendo-se à submucosa, com presença de granuloma não caseoso e outros com áreas de mucosa ileal dentro dos padrões da normalidade.

DEFINIÇÃO

Embora a terminologia doenças inflamatórias intestinais (DII) descreva uma ampla variedade de situações inflamatórias, o termo geralmente se refere a duas doenças principais: a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), caracterizadas por inflamação

intestinal crônica, recidivante e idiopática, por vezes associada a manifestações extraintestinais.

A diferenciação entre as duas doenças é feita por meio de aspectos **clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológico**. É importante ressaltar que, em até 20% dos casos, não é possível diferenciá-las, sendo necessário, então, utilizar a denominação colite não classificada (Tab. 43.1).

EPIDEMIOLOGIA

A DC e a RCUI ocorrem com mais frequência em pacientes relativamente jovens, com incidências dependendo das diferentes regiões geográficas:

- Em estudos recentes, a incidência de DC e RCUI foi de cerca de 4 a 7/100.000 e 7 a 15/100.000, respectivamente, havendo variação geográfica significativa, sendo mais comum em países do Norte e sociedades judaicas e rara na Ásia e no Sul da Europa.
- A idade média de apresentação situa-se entre 15 a 30 anos, com um segundo pico entre 60 a 80 anos, mais pronunciado na DC.
- Não existe diferenciação entre os sexos.

PATOGÊNESE

A etiologia do processo inflamatório não é completamente entendida, no entanto cogita-se que a patogênese seja multifatorial, incluindo aspectos genéticos, imunológicos e ambientais.

A DC e a RCUI são derivadas de uma resposta exacerbada das células T às bactérias comensais do intestino. O início e a reativação dessas doenças são ocasionados por fatores ambientais que transitoriamente quebram a barreira mucosa, estimulando a resposta imunológica ou alterando o equilíbrio entre as bactérias entéricas patogênicas e comensais.

A relação normal entre as bactérias comensais e o intestino humano é simbiótica, ocorrendo uma diminuição da resposta imunológica a uma série de estímulos bacterianos e antígenos alimentares aos quais o intestino está constantemente exposto. Nesse contexto, o intestino humano apresenta um grau de inflamação crônica sem que isso implique um diagnóstico de doença ou anormalidade, denominado estado de tolerância. A distinção entre a DII e uma resposta inflamatória vista no intestino normal é a inadequação regulatória da resposta imunológica anti-inflamatória. No indivíduo saudável, o intestino torna-se inflamado em resposta a um potencial patógeno e, então, retorna ao estágio normal de tolerância quando o patógeno é eliminado. Nos pacientes com DII, o sistema imunológico da mucosa permanece cronicamente ativado, determinando um processo inflamatório constante.

A história familiar apresenta-se como fator de risco independente nas DII, sendo a concordância entre gêmeos univitelinos maior do que entre os bivitelinos, especialmente naqueles com DC, para os quais o fator genético parece influir mais fortemente do que na RCUI (67% vs. 20%). Sabe-se também que 10 a 20% dos pacientes apresentam algum membro da família afetado pela doença

e que existe concordância clínica entre os parentes com relação à extensão da doença, tipo de DII e ocorrência de manifestações extraintestinais.

Entre os fatores de risco ambientais, o que mais chama a atenção é o tabagismo, que se mostra como fator protetor para RCUI e como fator de risco para DC. Outros fatores têm sido estudados, porém não se concluiu a influência deles na etiologia das DII: anti-concepcionais orais, infecção por micobactérias, uso de AINEs, fatores dietéticos, apendicectomia (esse último protetor na RCUI).

SINAIS E SINTOMAS

Os principais sintomas são diarreia com muco, pus e sangue nas fezes, tenesmo e dor abdominal.

O tenesmo é definido por uma sensação de peso no reto, que está presente sempre que há proctite acentuada.

RETOCOLITE ULCERATIVA

■ Apresentação clínica

O quadro típico é de diarreia mucopiosanguinolenta. O número de evacuações pode variar, muitas vezes ocorrendo com frequência e em pequenos volumes.

O acometimento perianal não faz parte do quadro clínico, mas o reto está acometido em praticamente todos os casos

A dor localizada no quadrante inferior esquerdo é a apresentação algica mais comum, geralmente não é severa e está associada à urgência evacuatória.

Os achados sistêmicos e constitucionais, como febre e anemia, não são comuns, mas podem estar presentes em pacientes com doença extensa e em atividade acentuada. A dor persistente e acentuada, associada a sintomas sistêmicos, deve direcionar o diagnóstico para alguma complicação, como megacolo tóxico.

■ Exames complementares

Exames laboratoriais. A anemia é um sinal relativamente comum. Na maioria das vezes, é ferropriva por sangramento crônico de mucosa intestinal. Proteínas de fase aguda, como ferritina, proteína C-reativa e VSG, mostram-se elevadas, especialmente nas exacerbações da doença. Hipocaliemia e hipomagnesemia sugerem diarreia frequente. Hipoalbuminemia e hipocolesterolemia evidenciam a intensidade da desnutrição.

Radiologia. O raio X simples de abdome é realizado em casos de suspeita de megacolo tóxico (definido como colo tranverso > 6 cm de diâmetro [Fig. 43.1]). O raio X

de trânsito intestinal não é utilizado rotineiramente na avaliação de RCUI.

Colonoscopia (principal exame diagnóstico). Por meio desse exame, observa-se mucosa enantematosa, edemaciada, exsudativa, granular e friável. Pode haver presença de pólipos inflamatórios (pseudopólipos), formados geralmente após longo período de agressão à mucosa (Fig. 43.2). O acometimento é contínuo (não se observa mucosa normal entre as áreas acometidas). O intestino delgado não é afetado.

Histologia

Por definição, a RCUI afeta somente a mucosa, não havendo comprometimento das demais camadas do intestino. As criptas estão distorcidas (Fig 43.3) e inflamadas (criptite), por vezes formando abscessos crípticos. A depleção de células caliciformes também é corriqueira. Não se observam granulomas.



FIGURA 43.1
Megacolo tóxico.

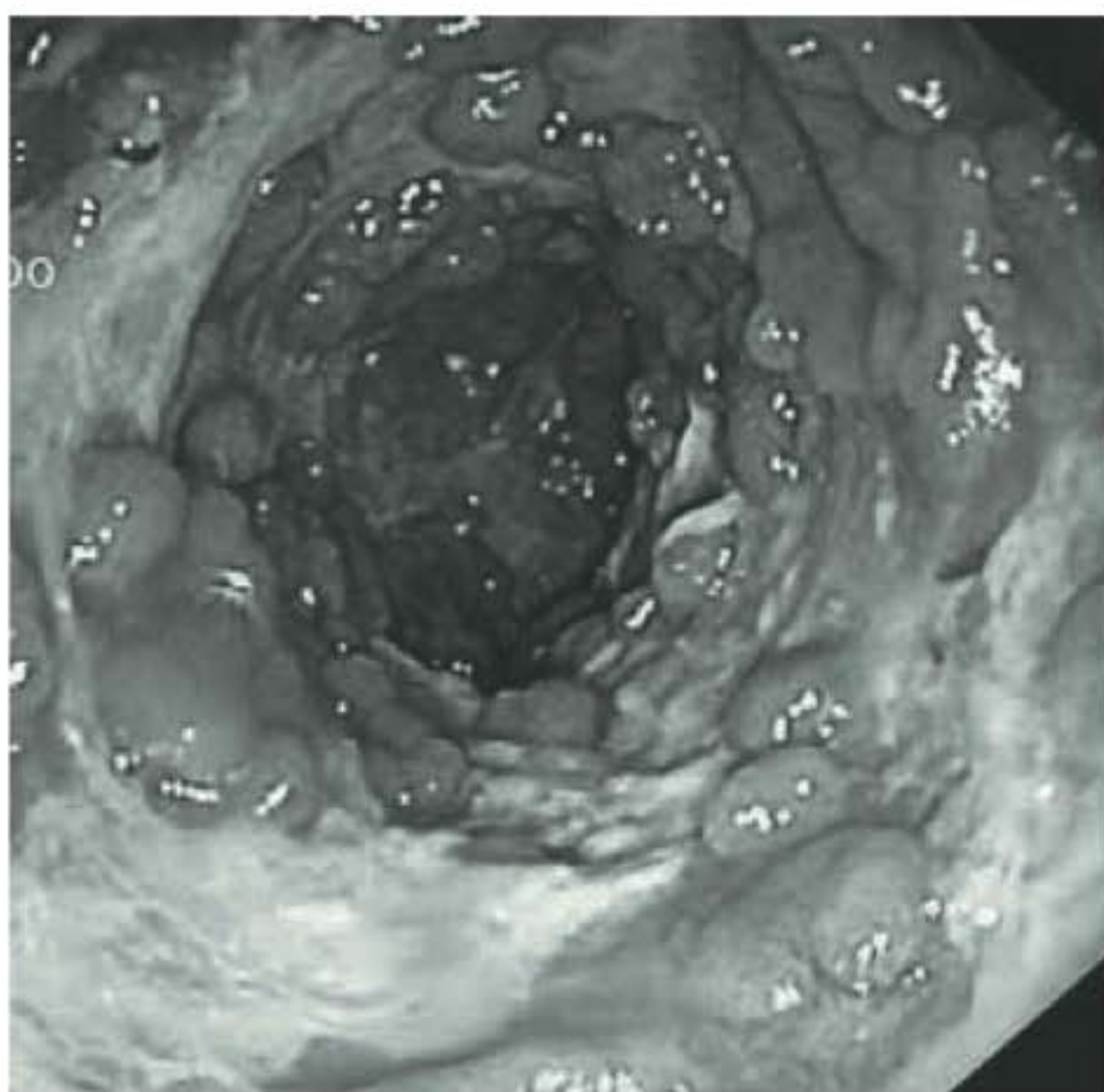


FIGURA 43.2
Retocolite grave e pseudopólipos.

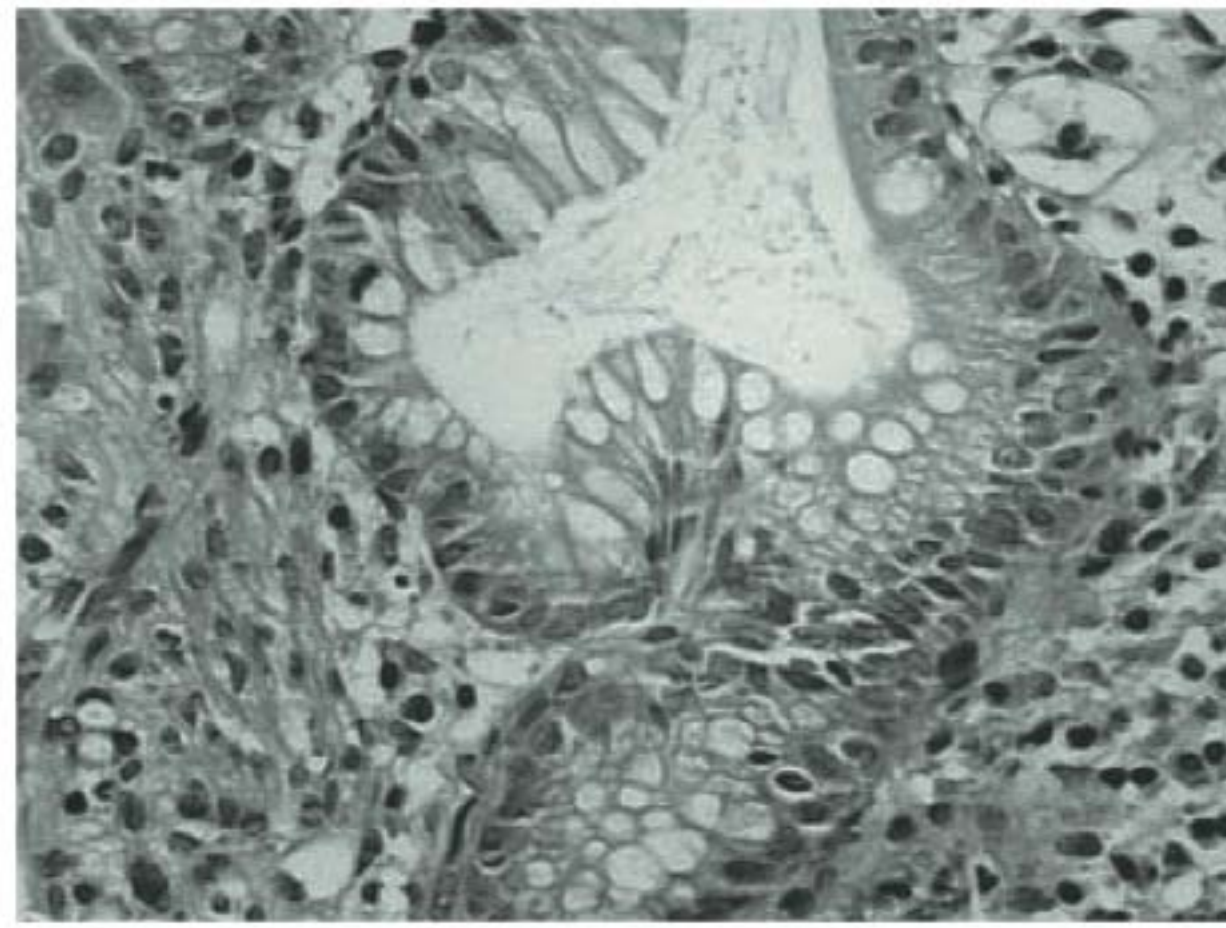


FIGURA 43.3
Glândulas intestinais com forma irregular ou ramificada.

A biópsia seriada de todos os segmentos define o acometimento da mucosa:

- Proctite: limitada ao reto (20% dos pacientes).
- Colite esquerda: quando se estende até o ângulo esplênico (50 a 60%).
- Pancolite: quando se estende além do ângulo esplênico (20 a 30% dos pacientes).

Complicações

- Enterorragia maciça: apresentação inicial em 1% dos pacientes.
- Megacolo tóxico: 5% das apresentações. O megacolo tóxico é definido como uma dilatação do colo transverso além de 6 cm (no raio X simples de abdome). Metade dos casos são resolvidos com o tratamento clínico, os demais são tratados com colectomia de urgência.
- Perfurações: raras, mais comuns na presença de megacolo tóxico.
- Adenocarcinoma colorretal: dos pacientes com RCUI, 5 a 13% apresentam neoplasia maligna colorretal durante a vida. A chance é maior em pacientes com doença mais extensa e de maior duração. Portanto, obrigatoriamente se deve acompanhar todos os pacientes com mais de 10 anos de doença ou a partir do diagnóstico em pacientes com colangite esclerosante (nesse grupo, o risco elevado independe do tempo de doença).

DOENÇA DE CROHN

Apresentação clínica

A doença de Crohn pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI), desde a boca até o ânus. A apresentação varia de acordo com a extensão e o comportamento da doença (inflamatório, estenótico-obstrutivo ou penetrante-fistuloso).

Na ileocolite (apresentação mais comum), a dor em cólica, localizada no quadrante inferior direito, associada à diarreia, é a forma de apresentação mais frequente. Na maioria das vezes, essa dor é parcialmente aliviada com a evacuação. Ela pode estar associada à febre e à massa palpável no local da dor, por vezes sendo confundida com um quadro de apendicite aguda.

No acometimento extenso do intestino delgado, sobrevivem os sinais de má absorção, com distúrbios hidreletrolíticos, hipoalbuminemia, coagulopatias, deficiências nutricionais (p. ex., deficiência de vitamina B₁₂, D, etc.).

Na colite, os sintomas são semelhantes aos da RCUI, no entanto a inflamação isolada do reto em geral não ocorre na DC, mas a doença perianal está presente em até um terço dos pacientes com DC. Também podem ocorrer, em casos de colite, fissuras, fístulas e abscessos.

Entre os pacientes, 2 a 3% podem apresentar inflamação em outra localização do TGI (p. ex., esôfago, estômago, etc.).

A formação de fístulas internas (interalças ou comunicando alças intestinais com órgãos adjacentes) ou externas (perianais e enterocutâneas) também é de possível ocorrência em paciente com doença de Crohn (Figs. 43.4 e 43.5).

A presença de ulcerações orais dolorosas podem estar presentes em até 10% dos casos (Fig. 43.6).



FIGURA 43.4
Fístula perianal.



FIGURA 43.5
Fístula com drenagem de pus.

A apresentação das estenoses (Fig. 43.7) depende da gravidade, variando desde sintomas leves, como dor em cólica, até quadros de suboclusão: dor e vômitos persistentes, distensão abdominal e redução da diarreia.

■ Exames complementares

Exames laboratoriais. Os exames realizados para diagnóstico da DC são semelhantes aos da RCUI.

Radiologia. O raio X de trânsito intestinal é utilizado para avaliar acometimento de intestino delgado nos pacientes com DC (Fig. 43.7). O raio X simples de abdome é útil em situações de suspeita de obstrução intestinal ou perfuração de alça.

Colonoscopia (principal exame diagnóstico). A partir desse exame, é possível observar áreas de mucosa afeta-



FIGURA 43.6
Úlcera oral.



FIGURA 43.7
Raio X de trânsito com estenose.

das alternadas com áreas de mucosa normal. Também são evidenciadas ulcerações aftoides ou úlceras extensas serpiginosas e longitudinais, permeadas por mucosa edematosa, dando o aspecto macroscópico de pedras de calçamento (*cobblestoning*) (Figs. 43.8 e 43.9).

■ **Histologia**

O padrão histológico da DC difere-se do da RCUI por apresentar inflamação, afetando todas as camadas do intestino. Fragmentos de mucosa normal podem ser observados intercalados com áreas de mucosa inflamada (Fig. 43.10). Em 25% dos casos, há granulomas não caseosos, e fissuras profundas são de incidência comum.

■ **Complicações**

- Perfuração.
- Obstrução intestinal.

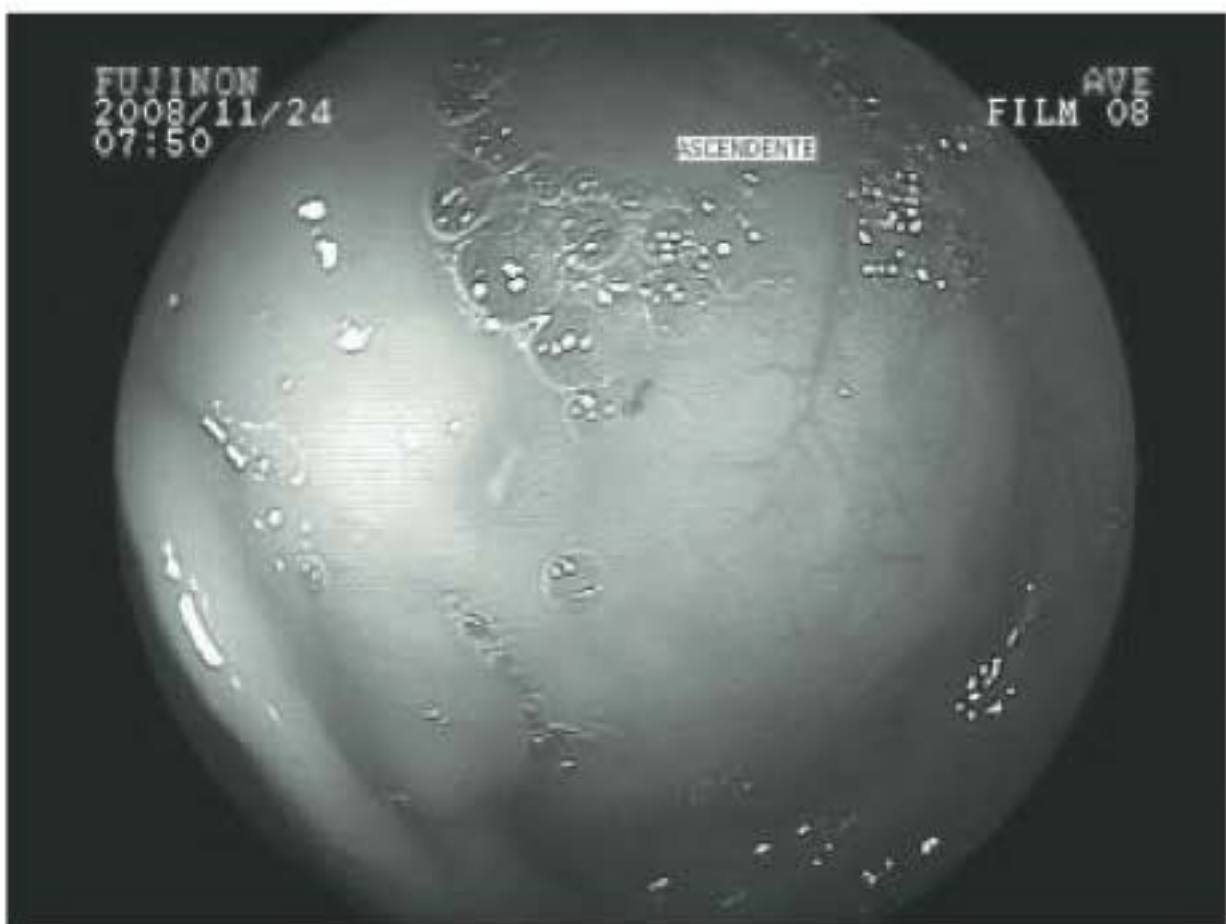


FIGURA 43.8
Úlcera aftoide.

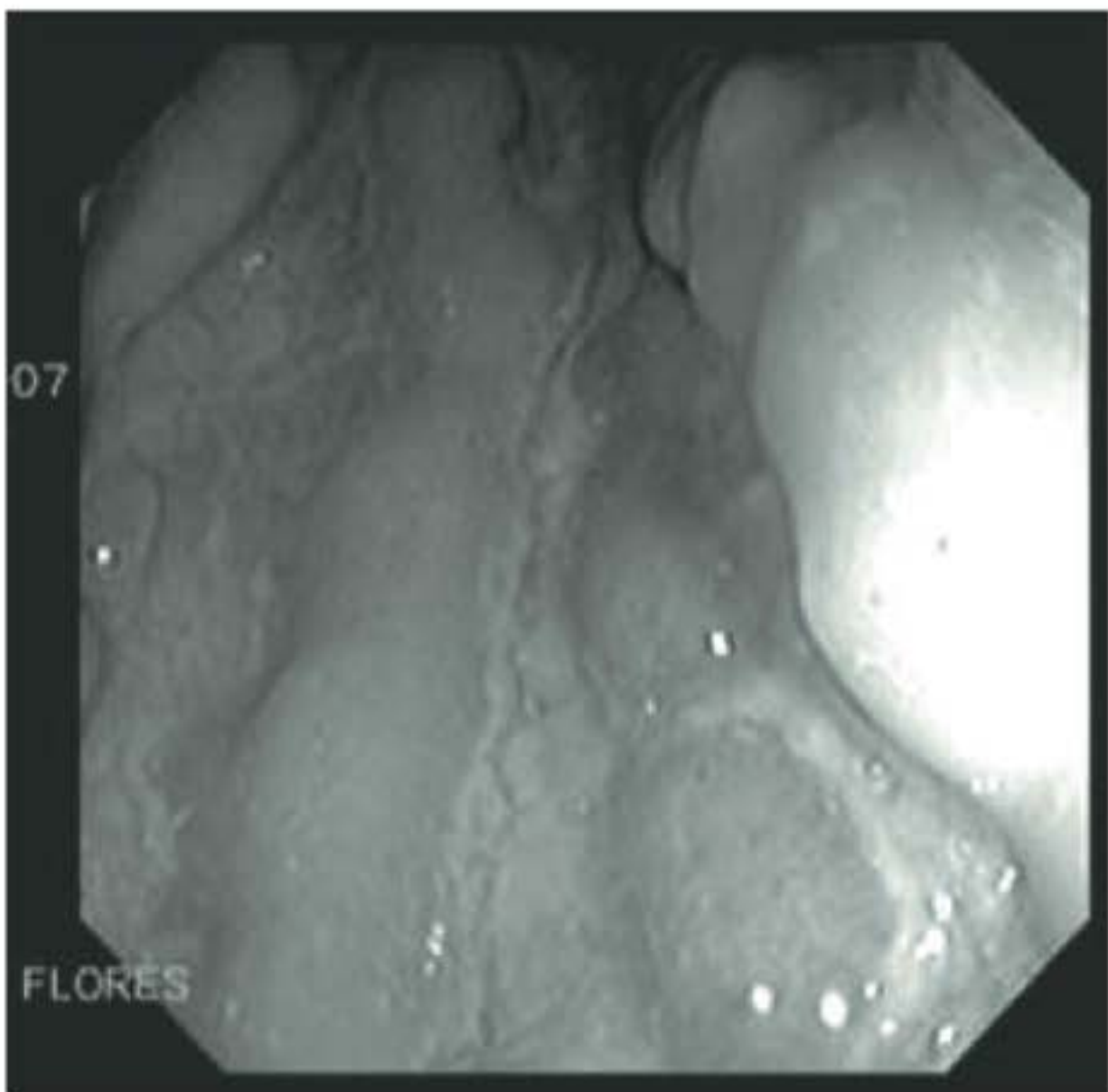


FIGURA 43.9
Úlceras lineares e serpiginosas.

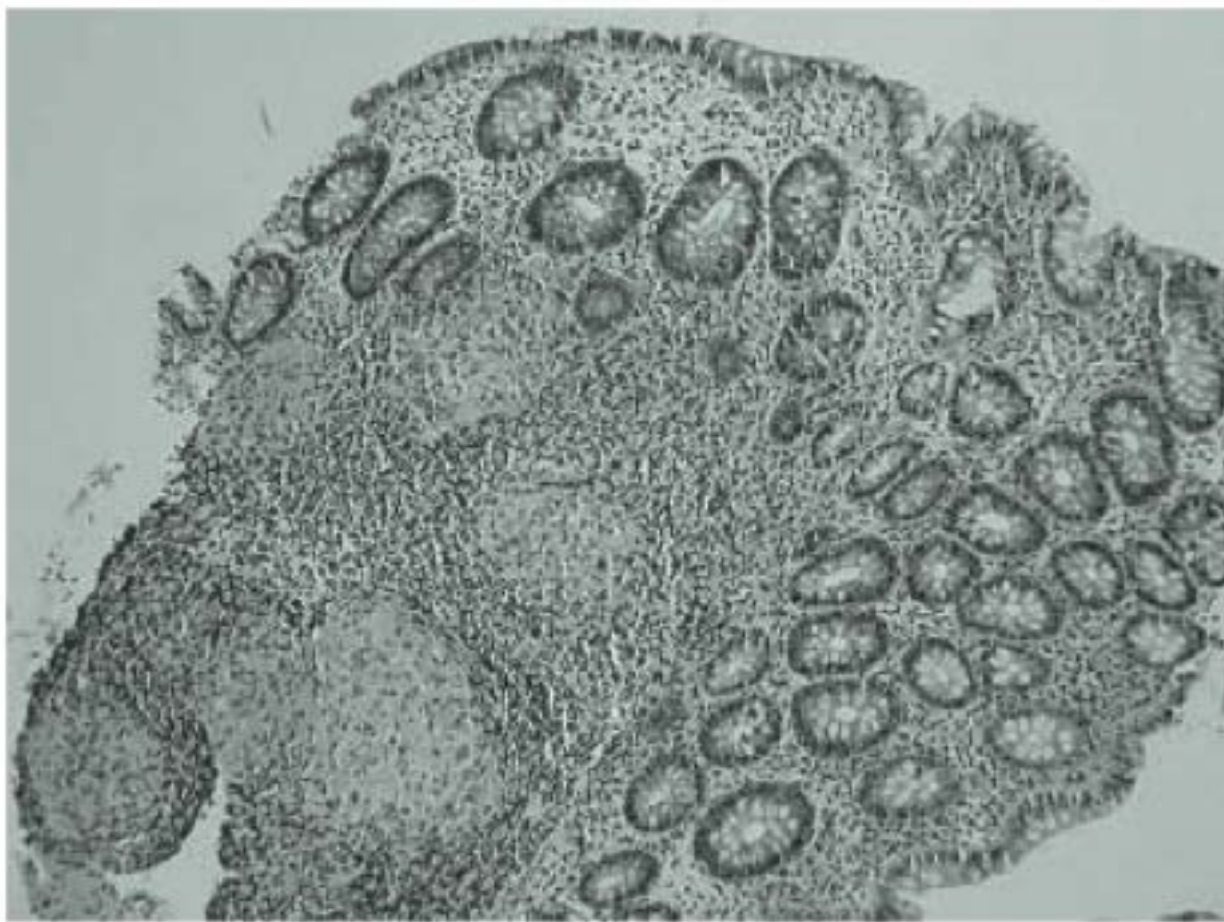


FIGURA 43.10
Granuloma epitelióide – área inflamada junto à área normal.

- Adenocarcinoma colorretal: mesma incidência da RCUI se há comprometimento de colo. A vigilância recomendada é a mesma realizada em casos de RCUI.

■ **Manifestações extraintestinais¹**

- As manifestações extraintestinais (Quadro 43.1) fazem parte do espectro autoimune das DII, demonstrando a disfunção imunológica nesses pacientes.
- Entre os pacientes, 36% apresentam algum tipo de manifestação extraintestinal durante o desenvolvimento da doença.

TRATAMENTO DAS DII

■ **Exacerbações**

- 5-ASA (mesalazina, sulfassalazina) pode ser utilizado nos casos leves.
- Corticoides são o tratamento de primeira linha (IV ou VO) nos casos moderados a graves.

QUADRO 43.1 Manifestações extraintestinais

Articulares Artrite periférica Artrites axiais (espondilite)	Oculares Conjuntivite Episclerite Uveíte
Cutâneas Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Estomatite aftosa	Hepáticas e biliares Hepatite Esteatose Colangite esclerosante
Outras: Litíase renal, osteoporose, hipercoagulabilidade	

- Ciclosporina pode ser utilizada em casos graves de RCUI.
- Ciprofloxacino e metronidazol podem ser administrados em casos de DC com doença perianal ativa, proporcionando alívio dos sintomas.
- Agentes biológicos tipo anti-TNF- α (infliximabe e adalimumabe) podem ser usados caso haja falha da corticoterapia.

■ **Manutenção**

- 5-ASA, VO, tópico (enema ou supositório) é utilizado na maioria dos pacientes (isoladamente ou em combinação).
- Corticoides não devem ser administrados para manutenção do tratamento.
- Imunossupressores apresentam mais eficácia em pacientes com DC. Azatioprina é o medicamento de primeira escolha.

Os imunossupressores estão indicados para manutenção de remissão em pacientes que não respondem adequadamente ao 5-ASA, para aqueles com exacerbações frequentes ou que se tornam corticodependentes e para casos de DC com complicações (estenose, fístulas).

O metotrexato tem sido usado na DC quando há intolerância ou reação adversa à azatioprina.

- Anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe) são utilizados como terapia de resgate para os pacientes que não responderam ao esquema-padrão (5-ASA e imunossupressor).

■ **Tratamento cirúrgico**

O tratamento cirúrgico está reservado para as complicações em casos de DC e para os refratários de RCUI.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresenta diarreia crônica como principal manifestação clínica. A diarreia sem pus ou sangue aumenta a probabilidade de doença de Crohn, uma vez que a retocolite ulcerativa sempre envolve o reto ou o colo, gerando diarreia com elementos patológicos (Tab. 43.1).

Na doença de Crohn, o seguimento mais afetado é a região ileocecal e, na maioria dos casos, manifesta-se com diarreia aquosa sem pus ou sangue. A dor abdominal em cólica e as manifestações sistêmicas também são mais frequentes no quadro clínico da doença de Crohn.

O surgimento de fístula perianal e massa palpável (plastrão inflamatório) reforçam o diagnóstico de DC, pois a retocolite ulcerativa é uma doença de mucosa que

TABELA 43.1 Diferenças entre doença de Crohn e retocolite ulcerativa idiopática

DC	RCUI
Intestino delgado envolvido em 80% dos casos	Doença confinada ao colo
Reto geralmente poupado	Retossigmoide sempre envolvido
Fístula e abscessos são comuns	Não ocorrem fístulas
Lesões perianais presentes em um terço dos casos	Lesões perianais significativas não ocorrem
Acometimento assimétrico e segmentar	Acometimento simétrico e contínuo
Inflamação transmural	Inflamação confinada à mucosa
Granulomas epitelioides em 25% dos casos	Granulomas epitelioides típicos nunca ocorrem

Fonte: Satsangi e Silverberg.²

não justifica a formação de plastrão inflamatório, para o qual é necessário envolvimento transmural e infiltração de mesentério.

Apesar do envolvimento retal universal na RCUI, não costuma haver doença perianal. O tipo de lesão endoscópica e sua distribuição são altamente sugestivos de Crohn, com lesões intercaladas por áreas de mucosa normal.

O diagnóstico é reforçado devido aos granulomas tipo sarcoide encontrados na submucosa e à lesão histopatológica, que, apesar de não ser patognomônica da DC, no contexto do quadro clínico e endoscópico, sela o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. J Clin Gastroenterol. 2006;40(6):467-75.
2. Satsangi J, Silverberg MS. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23(4):365-9.
Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol. 2010;47(3):313-25.
Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the

diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.

Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12 Suppl 1:S3-9.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83.

Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.

Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1670-89.

Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol*. 2003;16(4):347-58.

Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(7):390-407.

Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(4):301-5.

Shen B. Endoscopic, Imaging, and histologic evaluation of crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:S41-S45.

Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):1-23.

Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24-62.

Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.

Zisman TL, Rubin DT. Novel diagnostic and prognostic modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(4):729-52.

Síndrome do intestino irritável

Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 20 anos, apresentou episódios de constipação, estufamento e desconforto abdominal há aproximadamente dois anos. Ela relatou que o quadro teve início após uma gastrite durante o período do vestibular. Desde então, os sintomas manifestam-se quase diariamente e agravam-se em períodos de estresse. A paciente também relatou alívio parcial desses sintomas após evacuação e nega emagrecimento. Na consulta, trouxe exames laboratoriais (hemograma, glicemia, hormônio tireoestimulante [TSH], creatinina) e ultrassonografia abdominal normais.

DEFINIÇÃO

Os distúrbios gastrintestinais funcionais, como a síndrome do intestino irritável (SII), são definidos como uma combinação de variáveis de sintomas digestivos, crônicos e recorrentes, para os quais não é evidenciada qualquer anormalidade estrutural ou anatômica, bem como irregularidades metabólicas ou bioquímicas que os justifiquem. Dessa forma, os distúrbios funcionais do aparelho digestivo apresentam como fator comum a abundância sintomática, porém são inexpressivas em relação a alterações laboratoriais, radiológicas ou anatomopatológicas.

EPIDEMIOLOGIA

Embora a SII seja de fato um distúrbio funcional muito prevalente, reconhecido e diagnosticado de forma frequente na prática médica, os dados epidemiológicos disponíveis provavelmente não refletem seu impacto real na população geral. Vários fatores contribuem para isso, incluindo as diferentes definições adotadas para a síndrome, o grande número de pacientes que não busca assistência médica e a falta de dados estatísticos oficiais, uma vez que não é causa de hospitalização nem de mortalidade. Isso contribui para a realização de estudos epidemiológicos com critérios, desenhos metodológicos e análises muito

variáveis, dificultando bastante a determinação da real prevalência da SII. O primeiro estudo populacional sobre a prevalência da SII observou uma taxa de 14% na Inglaterra. Posteriormente, estudos realizados nos Estados Unidos, na França, na Nova Zelândia e na Dinamarca indicaram cifras de 10 a 20%. Com base nesses estudos epidemiológicos e em outros mais recentemente realizados em várias regiões do mundo, estima-se que 8 a 19% da população mundial apresenta sintomatologia compatível com o diagnóstico de SII.¹ Ressalta-se que esses estudos utilizaram populações e critérios sintomáticos diferentes, exigindo sempre certa prudência na interpretação dos dados obtidos.

Diversos estudos apontaram, nas sociedades ocidentais, prevalência da SII consideravelmente maior em mulheres do que em homens (relação 2:1 a 4:1). Além disso, as mulheres apresentam probabilidade três vezes maior do que os homens de procurar assistência médica. Em estudos de prevalência realizados em centros médicos, a relação é efetivamente superior, chegando até 5 a 6:1.²

PATOGÊNESE

Tradicionalmente, os estudos apontam alterações na motilidade intestinal e na hipersensibilidade visceral (aumento da sensação em resposta a um estímulo) como a base fi-

siopatogênica da SII.³ Estudos mais recentes também têm considerado modificações na flora fecal, supercrescimento bacteriano e sensibilidade alimentar. A influência de predisposição genética ainda está sob investigação (Fig. 44.1).³

■ Motilidade gastrointestinal

Na SII, não existe um padrão predominante de atividade motora, mas alguns pacientes apresentam anormalidades motoras do trato gastrointestinal, como aumento da frequência e irregularidade das contrações luminiais. Há evidências de uma reação exagerada da função gastrintestinal secretória em resposta a estímulos, um aumento na frequência de contrações esofágicas fortes não propulsivas, uma maior incidência de distúrbios no esvaziamento gástrico e uma reatividade alterada da vesícula biliar em pacientes com SII em comparação aos controles normais. Não se sabe sobre a relevância clínica desses achados, mas a estimulação farmacológica da motilidade intestinal reduz a retenção de gás, melhorando os sintomas.

■ Hipersensibilidade visceral

Vários estudos têm analisado a hipersensibilização seletiva dos nervos aferentes viscerais no intestino, estimulados pela distensão intestinal, como possível explicação para os sintomas da SII.

■ Inflamação intestinal

As investigações imuno-histoquímicas evidenciaram ativação do sistema imune da mucosa. Um número ele-

vado de linfócitos tem sido observado em pacientes com SII. Essas células liberam mediadores (óxido nítrico, histamina e proteases) capazes de estimular o sistema nervoso entérico, ocasionando uma resposta motora e visceral anormal do intestino. Similarmente, também se encontrou um aumento no número de mastócitos no jejuno, no íleo terminal e no colo desses pacientes, havendo correlação entre dor abdominal e existência de células mastocitárias ativadas na proximidade dos nervos colônicos.

■ Estado pós-infecção

Alguns pacientes relatam quadro de diarreia aguda precedendo o início dos sintomas da SII, sendo levantadas algumas teorias para explicar tal fato:

- Má absorção: a enterite infecciosa pode desencadear má absorção de ácidos biliares, podendo resultar em SII com predomínio de diarreia.
- Aumento na relação células enteroendócrinas/linfócitos: a enterite aguda por *Campylobacter* ocasiona um aumento na concentração de linfócitos T e células enteroendócrinas contendo serotonina na mucosa intestinal. O aumento da serotonina estimula a motilidade gastrointestinal e hipersensibilidade visceral.
- Uso de antibióticos: alguns estudos têm relacionado o uso de antibióticos ao desenvolvimento de sintomas intestinais funcionais.

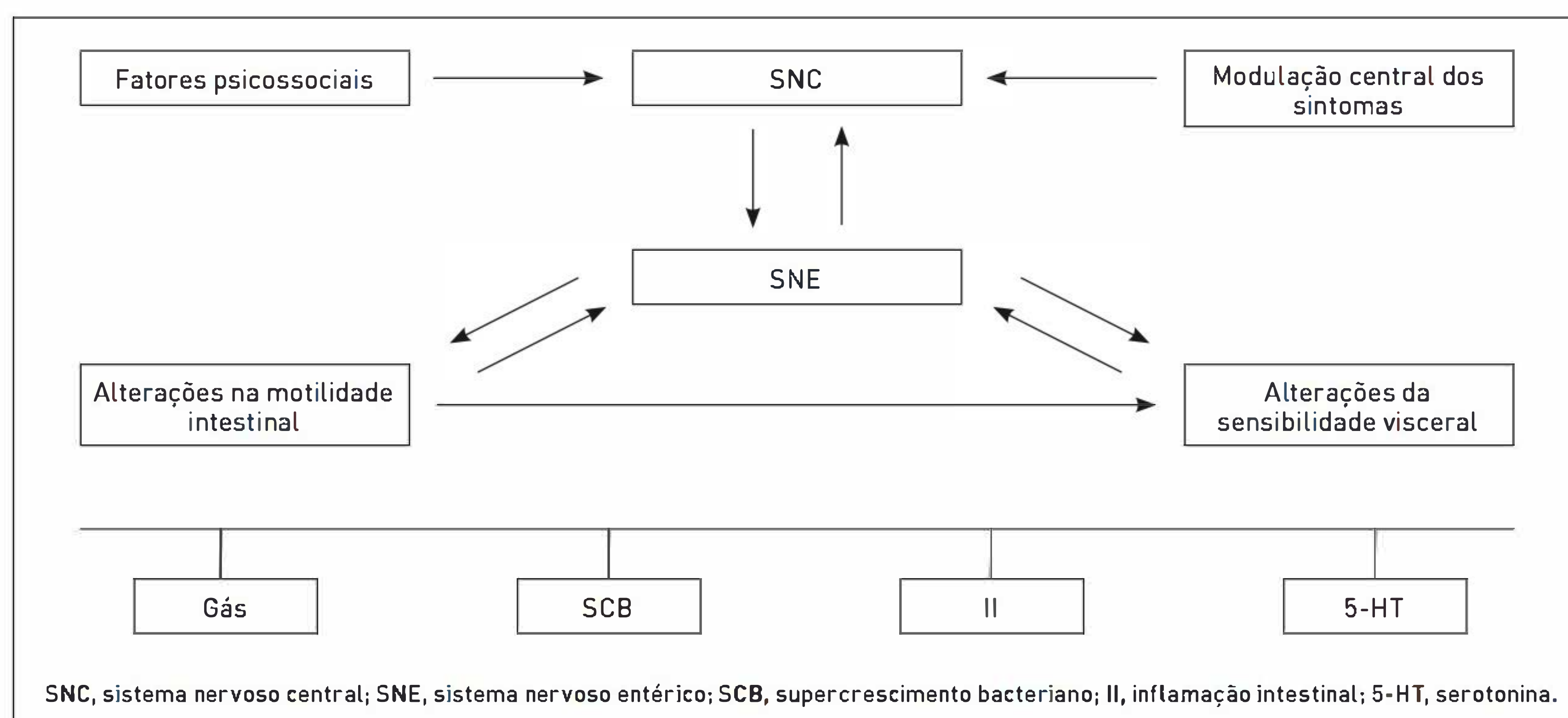


FIGURA 44.1

Modelo fisiopatológico da síndrome do intestino irritável.

■ Alteração na microflora intestinal

Alguns estudos recentes sugerem que pacientes com SII apresentam uma microbiota fecal diferente da dos indivíduos saudáveis e que varia conforme o sintoma predominante. Entretanto, essas observações ainda necessitam ser validadas.

■ Supercrescimento bacteriano

Existem ainda poucos dados associando supercrescimento bacteriano aos sintomas de SII.

■ Sensibilidade alimentar

Não se sabe sobre a função do alimento na fisiopatogenia da SII. Alguns pacientes relatam piora dos sintomas após alimentação e percebem intolerância a certos alimentos. Pesquisas com o objetivo de explicar tal relação têm investigado principalmente anticorpos alimentares específicos, má absorção de carboidratos e sensibilidade ao glúten.

■ Genética

Estudos familiares e sobre polimorfismos genéticos selecionados sugerem uma suscetibilidade genética em alguns pacientes. Pesquisas buscam uma associação entre genes específicos e SII. Alguns estudos de genotipagem observaram relação entre SII e polimorfismos no gene transportador de serotonina.

■ Disfunção psicológica

Fatores psicossociais podem influenciar a manifestação dos sintomas na SII. Além disso, estudos indicam que os pacientes com SII, comparados aos do grupo controle, apresentam mais frequentemente ansiedade, depressão, fobias e somatização.

SINAIS E SINTOMAS

A SII caracteriza-se por dor abdominal concomitante a alteração do hábito intestinal, distensão ou sensação de distensão abdominal e eventualmente mucorreia. Sintomas digestivos intestinais ou não intestinais, e sintomas não digestivos podem manifestar-se.

■ Intestinais

- Dor abdominal: geralmente essa dor é difusa, mal definida ou em pontada, caracterizada por queimação ou cólica, predominando no andar inferior em especial na fossa ilíaca esquerda. Frequentemente, irradia-se

para a região lombar. A dor tende a desaparecer ou diminuir com a defecação e a eliminação de flatos e a reaparecer com a ingestão alimentar.

- Alteração do hábito intestinal: em geral, ocorre constipação, diarreia ou constipação alternada com diarreia. Embora as manifestações variem conforme o paciente, em um mesmo indivíduo tendem a permanecer inalteradas.
- Distensão abdominal, eructações frequentes e flatulência também são sintomas dessa síndrome.

■ Não intestinais

Sintomas digestivos não intestinais são relatados por cerca de 50% dos pacientes e incluem pirose, náusea, vômitos e outros sintomas dispépticos.

■ Manifestações extradigestivas

Sintomas não digestivos são muito frequentes, sendo especialmente relacionados às esferas geniturinárias e vascular.

- Dispareunia.
- Disúria.
- Cefaleia tensional: incidência praticamente em dobro em indivíduos com SII se comparados à população em geral.
- Dor torácica não cardíaca: apresenta-se como dor retroesternal, episódica ou recorrente, associada ou não a sintomas gastrintestinais, porém com investigação cardiológica e pleuropulmonar normais. Também não existem lesões estruturais do esôfago ou alterações musculoesqueléticas.
- Fibromialgia: esse é um transtorno somatoforme com manifestações dolorosas no tecido fibroso e muscular, comum em pacientes com SII.
- Síndrome da fadiga crônica: nessa síndrome, a sensação de fadiga persiste por mais de seis meses, sem condições patológicas evidentes que expliquem os sintomas. Ela pode ser contínua ou recorrente.
- Transtornos psicológicos: são descritas várias alterações emocionais e de personalidade em pacientes com SII, como ansiedade, depressão, histeria, somatização, hostilidade, hipocondria, que podem alterar a motilidade e a sensibilidade intestinal. Inversamente, dor abdominal, diarreia ou meteorismo podem agravar quadros de ansiedade ou depressão, ou mesmo estados de hipervigilância para os sintomas, criando um círculo vicioso que intensifica tanto as manifestações clínicas do intestino irritável quanto as psicológicas.
- Dor lombar.
- Síndrome das pernas inquietas: essa síndrome manifesta-se raramente.

- Dor na articulação temporomandibular (ATM): a SII tem sido observada em 64% dos pacientes com problemas de ATM.
- Anismo: distúrbio funcional caracterizado por contração paradoxal ou falha no relaxamento do assoalho pélvico durante a defecação.

DIAGNÓSTICO

A inexistência de marcadores bioquímicos, anatômicos ou sorológicos que definam a síndrome gerou o desenvolvimento de critérios diagnósticos com base em sintomas. Um grupo de especialistas, reunidos no Congresso Europeu de Roma, desenvolveu, apoiado em publicações de estudos populacionais, os denominados critérios de Roma. Atualmente, para o diagnóstico de SII, utilizam-se os critérios de Roma III, definidos em 2006 (Quadro 44.1).^{2,4}

São considerados sinais de alarme, indicando a necessidade de avaliação diagnóstica adicional, início dos sintomas após os 50 anos de idade, história pessoal de câncer de colo, história familiar de câncer de colo ou ovário, doença inflamatória intestinal ou doença celíaca, perda injustificada de peso, febre e eliminação de sangue com as fezes, apresentações graves de constipação ou diarreia, sintomas noturnos, progressão ou piora dos sintomas, sem períodos de remissão.

O agrupamento dos sintomas propostos pelos critérios, associado a rigoroso inquérito sobre sinais de alarme, apresenta alto valor preditivo para o diagnóstico de SII, evitando a solicitação de exames desnecessários, podendo-se admitir a SII como um diagnóstico de inclusão.

Os critérios formais propostos pelos consensos de Roma são efetivamente úteis e auxiliam a homogeneização de grupos de pacientes que participam de estudos clínicos.⁴ Entretanto, eles são relativamente complexos e

pouco práticos, em especial nos atendimentos feitos por médicos generalistas. Observa-se, na prática, que o diagnóstico de SII é de exclusão – todas as possíveis causas para justificar os sintomas do paciente, como câncer colorretal e doença inflamatória são pesquisadas inclusive por meio de procedimentos invasivos. Esse comportamento não só reflete uma falha no reconhecimento clínico da síndrome, como também emprega tempo e custos desnecessários para seu diagnóstico. A incerteza do diagnóstico causa relutância do médico em atribuir as queixas a um distúrbio funcional, obrigando este a realizar investigações até mesmo repetitivas e a desviar-se do benefício econômico que um diagnóstico com base em sintomas poderia oferecer. Portanto, é de grande importância que médicos da rede de atenção primária conheçam os sintomas típicos e os tratamentos usuais da SII.

COMPLICAÇÕES

A principal complicação da SII é o impacto na qualidade de vida. A síndrome pode comprometer globalmente a qualidade de vida do indivíduo devido à sua frequente presença e a períodos prolongados de sintomas capazes de alterar o bem-estar físico, mental e social. Esse quadro reflete-se em transtornos de relações sociais, produção no trabalho, busca do lazer, escolhas na dieta, além de promover alterações psicológicas, do sono e da atividade sexual. A qualidade de vida relacionada à saúde, ou seja, como e quanto uma doença afeta a vida de um indivíduo, está fundamentalmente ligada à gravidade da doença na percepção do paciente (e com as limitações impostas), e não à gravidade objetiva de seus sintomas.

O impacto da SII sobre a qualidade de vida dos pacientes é variável, incluindo, em seus extremos, indivíduos oligossintomáticos e bem adaptados que não buscam auxílio médico até pacientes cujas manifestações clínicas comprometem suas atividades sociais, de aprendizado e de rendimento no trabalho. Entretanto, independentemente da intensidade dos sintomas, doentes com SII apresentam resultados inferiores nas avaliações relativas à qualidade de vida, quando comparados aos pacientes com outras doenças crônicas, gastrintestinais ou não, e a indivíduos saudáveis.

TRATAMENTO

■ Relação médico-paciente

A intervenção do clínico é de fundamental importância em todos os pacientes, objetivando estabelecer uma relação médico-paciente positiva e criando um vínculo que serve como base sólida para a abordagem terapêutica (Quadro 44.2).

QUADRO 44.1 Critérios de Roma III

Desconforto ou dor abdominal, pelo menos três dias por mês, nos últimos três meses, com início, no mínimo, há seis meses:

- Alívio com a evacuação;
- Início associado à mudança na frequência das evacuações;
- Início associado à mudança na forma/aparência das fezes.

Fatores que reforçam o diagnóstico:

- Frequência de evacuação alterada (mais que três vezes por dia ou menos que três vezes por semana);
- Anormalidade na passagem das fezes (esforço, urgência ou sensação de evacuação incompleta);
- Eliminação de muco;
- Meteorismo ou sensação de distensão abdominal.

QUADRO 44.2 Estratégias de tratamento

- Avaliação global do paciente;
- Relação médico-paciente adequada;
- Encorajamento para realização de atividades cotidianas;
- Esclarecimento dos sintomas;
- Atendimento das expectativas do paciente, estabelecendo sempre limites terapêuticos realistas.

Intervenções comportamentais

- **Estilo de vida:** observou-se que os portadores da síndrome estão fortemente vinculados ao trabalho, à escola ou aos afazeres domésticos, com mínima atividade de lazer. O médico deve, dentro das possibilidades de cada paciente, estimular mudanças em seu estilo de vida para incluir ou ampliar momentos que possam ser agradáveis e prazerosos, sem obviamente forçar conflitos com seus comportamentos habituais.
- **Dieta:** alguns componentes da dieta podem agravar os sintomas da SII. A intolerância alimentar é bastante reconhecida como fator significativo, e os principais grupos de alimentos referidos são os que contêm lactose, sorbitol e frutose, as gorduras, os que aumentam a produção de gases intestinais, como couve, feijão, repolho, lentilha, maçã, uva, etc., os possíveis agravantes, como álcool, cafeína, fumo, chocolate, tomate, menta, carboidratos, bebidas gasosas e goma de mascar. Segundo o Roma III, os pacientes devem evitar dietas nutricionalmente escassas e fazer refeições em intervalos regulares e sem pressa.⁴ Além disso, é recomendada a ingestão de fibras para pacientes com constipação, evitando excesso se houver dor ou estufamento.

Terapias farmacológicas

A utilização de medicamentos em casos de SII é indicada apenas para as fases sintomáticas, cuja duração é variável. Portanto, deve-se esperar por períodos de remissão clínica para que os fármacos possam ser dispensados.

- **Constipação:** existem diversos medicamentos que podem ser utilizados, como os que estão a seguir:
 - Pró-cinéticos: trimebutina, tegaserode;
 - Laxativos: fibras dietéticas, *Psyllium*, policarbofila cálcica, plantago, lactulose, polietileno glicol, sorbitol, lactitol;
 - Em relação à sensibilidade: amitriptilina e similares.
- **Diarreia:**
 - Loperamida (2 a 4 mg, até 3x/dia, VO);
 - Codeína, atropina, hioscina, diciclomina, elixir paregórico;
 - Mebeverina, difenoxilato;
 - Brometo de pinavério;
 - Amitriptilina e similares.

Terapias não farmacológicas

Tratamento psicológico tem sido indicado para pacientes com SII moderada ou grave e que apresentem altos níveis de ansiedade ou depressão, eventos traumáticos graves ocorridos ao longo da vida ou refratários ao tratamento farmacológico prescrito.

- **Terapia cognitivo-comportamental:** essa terapia inclui um grande número de abordagens terapêuticas para que o paciente reconheça o papel desempenhado por seus comportamentos e crenças nos quadros dolorosos da doença.
- **Treinamento de relaxamento:** técnicas como treinamento de relaxamento muscular progressivo, *biofeedback* da musculatura estriada, meditação transcendental e ioga podem ser utilizadas.
- Psicoterapia dinâmica.
- Hipnoterapia.
- Psicoterapias combinadas.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente em questão apresentou quadro clínico compatível com SII, manifestando os critérios de Roma III e sem sinais de alarme associados. Não houve necessidade de qualquer exame para realizar o diagnóstico. Diagnosticada SII, a paciente recebeu informações sobre a doença, incluindo orientações para constipação, e foi prescrito brometo de pinavério. Ela retornou três meses depois, ainda em período de utilização da medicação, com melhora significativa dos sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Thompson WG. Irritable bowel syndrome: prevalence, prognosis and consequences. *CMAJ*. 1986;134(2):111-3.
2. Quilici FA. Síndrome do intestino irritável: visão integrada ao ROMA III. 2. ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008.
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
4. Mostafa R. Rome III: the functional gastrointestinal disorders, third edition, 2006. *World J Gastroenterol*. 2008;14(13):2124-5.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Agarwal N, Spiegel BM. The effect of irritable bowel syndrome on health-related quality of life and health care expenditures. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):11-9.
- Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options on irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(12):1402-11.
- Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(10):565-81.

Diarreias infecciosas

Raquel Scherer de Fraga
Willian Segalin

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 21 anos, previamente hígido, é internado devido a um quadro de diarreia sanguinolenta com início há 24 horas, associada a vômitos, fadiga e febre de até 39°C. Ele afirma ter apresentado mais de 15 episódios diarreicos. Ao realizar exame, verifica-se que o paciente apresenta estado geral regular, prostrado, desidratado, eupneico, com temperatura axilar de 37,8°C, pressão arterial de 90/64 mmHg. Em aparelho respiratório, observa-se murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios; no aparelho cardiovascular, ritmo cardíaco regular, 2 tempos, sem sopro sistólico, bulhas normofonéticas; no abdome, ruídos hidroaéreos presentes, levemente distendido, doloroso à palpação difusa, sem sinais de peritonismo. Os exames laboratoriais evidenciam os seguintes resultados: 18.900 leucócitos (com 24% bastões), creatinina de 3,6 mg/dL; ureia de 152 mg/dL; sódio de 144 mmol/L; potássio de 3 mEq/L. Solicita-se coprocultura, com crescimento de *Salmonella sp.*

DEFINIÇÃO

A diarreia pode ser definida como a eliminação de fezes amolecidas, de consistência líquida, geralmente associada a aumento no número de evacuações (3 ou mais/dia) e da massa fecal diária (acima de 200 g).

A diarreia pode ser classificada, conforme sua duração, da seguinte forma:^{1,2}

- Aguda (\leq 4 semanas);
- Crônica ($>$ 4 semanas).

EPIDEMIOLOGIA

As diarreias infecciosas representam uma das cinco principais causas de morte no mundo, evidenciando maior impacto em crianças. Em países subdesenvolvidos, a incidência é de 2 a 3 vezes maior.

Os principais fatores de risco para a diarreia infecciosa são idade inferior a 5 anos (lactentes e pré-escolares),

baixa condição socioeconômica e precariedade no saneamento básico. Nota-se que as crianças são o grupo com maiores taxas de morbimortalidade, apresentando cerca de 50 diarreias/ano, com 10% delas desenvolvendo quadros de desidratação significativa.

A giardíase aguda manifesta-se com diarreia aquosa, associada a esteatorreia, fezes malcheirosas, flatulência, distensão, dor abdominal, perda ponderal, náuseas, vômitos e fadiga. Essa doença tem duração de mais de sete dias.

ETIOLOGIA

A maioria das diarreias de causa infecciosa é aguda, sendo autolimitada ou de fácil tratamento. Há poucas infecções que causam diarreia prolongada. Esta geralmente ocorre em pacientes imunocomprometidos (Tab. 45.1).

Em geral, os casos de diarreia infecciosa são virais (rotavírus). Já os agentes bacterianos mais prevalentes são *Escherichia coli* (principalmente a enterotoxigênica),

TABELA 45.1 Principais etiologias das diarreias infecciosas conforme a duração

Aguda	• Bactérias	• <i>Escherichia coli</i> (enterotoxigênica, enteroinvasiva, êntero-hemorrágica) • <i>Campylobacter</i> sp. • <i>Samonella</i> sp. • <i>Vibrio cholerae</i> • <i>Aeromonas</i> sp. • <i>Pleisiomonas</i> sp.
	• Vírus	• Adenovírus • Rotavírus
	• Protozoários	• <i>Giardia lamblia</i>
Crônica	• <i>Clostridium difficile</i> (colite pseudomembranosa) • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Cryptosporidium</i> • <i>Microsporidium</i> • <i>Cyclospora</i> • Infecções bacterianas invasivas (p. ex., tuberculose, <i>Yersinia</i>) • Infecções virais ulceradas (p. ex., citomegalovírus, <i>Herpes simplex</i>) • Infecções parasitárias invasivas (p. ex., amebíase, estrongiloidíase)	

Salmonella, *Shigella* e *Staphylococcus aureus* (intoxicação alimentar). Porém, considerando a população que apresenta diarreia grave e necessita de internação hospitalar, as bactérias enteroinvasivas destacam-se.

PATOGÊNESE

A diarreia bacteriana aguda pode ser classificada, conforme a patogênese, em toxigênica (uma enterotoxina é a principal causa do mecanismo patogênico) e invasiva (o organismo penetra a superfície da mucosa como evento primário).

Diarreia toxigênica. Os principais organismos, nesse grupo, são o *Vibrio cholerae* e a *E. coli* enterotoxigênica (ETEC). Esses patógenos geram enterotoxinas do tipo citotóxico, causando diarreia com desidratação acentuada.

Afinal, fisiopatologicamente, como o *V. cholerae* e a ETEC causam diarreia?

- O mecanismo básico da doença consiste em perda de líquido, relacionada à ação de uma enterotoxina nas células epiteliais do intestino delgado.
- O patógeno não invade a superfície mucosa. A arquitetura da mucosa permanece intacta, sem evidência de destruição celular.

- O conteúdo fecal é aquoso e frequentemente volumoso, tendo origem no intestino delgado, onde a enterotoxina apresenta maior atividade.

Diarreia invasiva. O principal mecanismo de ação consiste na invasão do epitélio intestinal. Enquanto os organismos toxigênicos caracteristicamente envolvem o intestino delgado superior, os patógenos invasivos têm como alvo o intestino inferior (íleo distal e colo). Os principais representantes desse grupo são *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *Campylobacter* e *Yersinia*.

Entretanto, o rotavírus infecta os enterócitos dentro do epitélio viloso do jejuno e do íleo, causando destruição das células dessa camada. A destruição dos enterócitos resulta em transudação no lúmen intestinal e perda de líquidos nas fezes. Entre o quarto e o quinto dia após a infecção, as vilosidades adjacentes unem-se, reduzindo a área afetada e melhorando a integridade da barreira contra essa perda de líquidos. A partir do sexto até o décimo dia de infecção, a arquitetura das vilosidades é restaurada.

SINAIS E SINTOMAS

Apesar de o sintoma principal ser a diarreia, o quadro clínico é bastante variável dependendo do agente etiológico. Na Tabela 45.2, encontram-se os principais agentes etiológicos, a forma de transmissão e as manifestações clínicas relacionadas de pacientes com diarreias infecciosas.

DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial de pacientes com diarreia infecciosa é realizada por meio de uma avaliação minuciosa para determinar a duração dos sintomas, a frequência e as características das fezes. Deve-se atentar sempre para sinais de depleção do volume extracelular, como hipotensão ortostática e diminuição do turgor da pele. Febre e sintomas peritoneais podem ser indícios de infecção por patógenos enteroinvasivos.

Pacientes com diarreia leve, sem sinais graves, não necessitam de uma investigação etiológica.

As indicações de avaliação diagnóstica são as seguintes:

- Diarreia aquosa com sinais de hipovolemia;
- Presença de sangue ou muco nas fezes;
- Temperatura igual ou superior a 38°C;
- Seis ou mais evacuações de fezes não formadas em 24 horas ou duração dos sintomas por mais de 48 horas;
- Dor abdominal intensa;

TABELA 45.2 Quadro clínico dos principais agentes etiológicos de diarreia infecciosa

Patógeno	Contágio	Incubação	Sintomas
<i>E. coli</i> êntero-hemorrágica (EHEC)	Carne e sucos naturais contaminados	8 a 24 h	Diarreia mucossanguinolenta, sem febre, podendo causar síndrome hemolítico-urêmica
<i>E. coli</i> enterotoxigênica	Alimentos e água contaminada	8 a 24 h	Diarreia secretória, aquosa, explosiva, sem muco ou sangue, sem febre ou dor abdominal significativa; autolimitada; dura de 1 a 5 dias
<i>Salmonella</i>	Alimentos de origem animal contaminados (p. ex., ovos, leite, carne de ave)	3 a 5 dias	Início súbito de febre, diarreia e cólicas, às vezes precedidas por náuseas e vômitos
<i>Shigella</i>	Contato interpessoal	3 a 5 dias	Diarreia grave, frequentemente com dor abdominal, febre ou características disentéricas. Pode causar síndrome hemolítico-urêmica (shigotoxina)
<i>Clostridium difficile</i>	Via fecal-oral e terapia antimicrobiana	2 a 3 dias	Causa de colite pseudomembranosa. Quadro de diarreia, frequentemente com febre ou características disentéricas, leucocitose após administração de drogas antibacterianas em pacientes mais velhos com outras doenças concomitantes, em crianças e pacientes portadores de doença inflamatória intestinal
<i>Vibrio cholerae</i>	Água e alimentos contaminados	Algumas horas até 5 dias	Vômitos, febre moderada e dor abdominal, diferentes graus de desidratação. Nos casos graves de evacuações com aparência “água de arroz”, sem pus ou sangue e nos casos de desidratação grave pode resultar em hipotensão arterial, choque hipovolêmico e necrose tubular aguda
<i>Giardia lamblia</i>	Água ou alimentos mal cozidos contaminados. A transmissão interpessoal é comum dentro de instituições e entre homossexuais	1 a 4 semanas (média de 7 a 10 dias)	Diarreia associada a dor tipo cólica e desconforto abdominal; o quadro pode ser crônico, recidivante, caracterizado por fezes amolecidas, aspecto gorduroso, concomitante com fadiga, anorexia, flatulência e distensão abdominal. Não há invasão intestinal
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Água e alimentos contaminados	1 a 9 dias	Diarreia aguda. Pode causar febre, disenteria e uma condição de pseudoapendicite
<i>Staphylococcus aureus</i>	Água e alimentos contaminados	2 a 7 horas	Surtos de vômitos alimentares com duração de menos de 12 horas
<i>Entamoeba histolytica</i>	Alimentos ou água contaminados por fezes, contendo cistos amebianos maduros. Raramente ocorre contágio na transmissão sexual, devido a contato oral-anal	2 a 4 semanas, podendo variar de dias, meses até anos	Pode variar de uma forma branda, caracterizada por desconforto abdominal leve ou moderado, com sangue e/ou muco, até uma diarreia aguda e fulminante, de caráter sanguinolento ou mucóide, associada a febre e calafrios. Podem ou não ocorrer períodos de remissão. Formas graves trofozoíticas disseminam-se pela via hematogênica, provocando abscessos hepáticos
<i>Campylobacter jejuni</i>	Alimentos de origem animal contaminados	3 a 5 dias	Diarreia aquosa invasiva, frequentemente com febre ou características disentéricas. Pode precipitar síndrome de Guillain-Barré e artrite reativa

- Uso recente de antibióticos ou pacientes hospitalizados;
- Diarreia em idosos (≥ 70 anos) ou em imunocomprometidos.

Um achado importante para o diagnóstico é a febre, pois sugere infecção por bactérias invasivas (p. ex., *Salmonella* sp. *Shigella* sp. ou *Campylobacter* sp.), vírus entéricos ou organismos citotóxicos, como *Clostridium difficile* ou *Entamoeba histolytica*. A história alimentar também pode proporcionar indícios para o diagnóstico. O consumo de

produtos lácteos não pasteurizados, carnes cruas ou peixe, preparações orgânicas de vitaminas podem sugerir certos patógenos. Também é necessário questionar sobre o uso recente de antibióticos ou de outras medicações e obter uma história médica completa.

A investigação deve ser realizada por meio do exame de fezes com coprocultura, hemograma e bioquímica (função renal e eletrólitos). Em caso de uso recente de antibióticos, deve-se pesquisar a toxina do *Clostridium difficile* pelo método Elisa direto nas fezes.

O exame parasitológico de fezes (EPF) faz parte da rotina, visando à pesquisa de protozoários.

TRATAMENTO

Deve-se iniciar o manejo dos pacientes que apresentam diarreia aguda com medidas gerais, como hidratação. Terapia antibiótica não é necessária, na maioria dos casos, desde que a doença seja autolimitada.

Geralmente opta-se pela solução para reidratação oral, contendo 1 L de água potável, 3,5 g de NaCl, 20 g de glicose ou 40 g de sacarose, 1,5 g de KCl e 3 g de bicarbonato ou citrato de sódio. Os soros formulados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)³ contêm essa proporção e são bastante práticos. Em casos mais graves, a hidratação venosa é necessária.

Na Tabela 45.3, tem-se resumido o tratamento indicado para as diarreias infecciosas conforme o agente etiológico.

A loperamida, uma droga que reduz a motilidade intestinal, pode ser utilizada para tratamento sintomático em pacientes com diarreia aguda que não apresentam febre ou sangue nas fezes. Para esses casos, são indicados 4 mg (2 cp.) como dose inicial e, em seguida, 2 mg após cada evacuação diarreica, não excedendo 16 mg/dia por dois dias ou menos. Um risco potencial da administração de antidiarreico é o desencadeamento de síndrome hemolíticourêmica em pacientes infectados com EHEC.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente do caso clínico em questão apresentou um quadro de diarreia grave, ocasionada por *Salmonella* sp. Foi instituída hidratação intravenosa vigorosa, com solução fisiológica e eletrólitos, e iniciada antibioticoterapia com levofloxacino durante sete dias. Reverteu-se rapidamente a perda de função renal com reposição volêmica, indicando insuficiência renal aguda pré-renal, e o paciente manifestou melhora lenta e progressiva durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. LaMont JT. Patient information: chronic diarrhea in adults (beyond the basics) [Internet]. Waltham: UpToDate; 2011 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/chronic-diarrhea-in-adults-beyond-the-basics>. Acesso restrito.

2. Wanke CA. Patient information: acute diarrhea in adults (beyond the basics) [Internet]. Waltham: UpToDate; 2008 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/acute-diarrhea-in-adults-beyond-the-basics>. Acesso restrito.

3. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.

TABELA 45.3 Tratamento específico das diarreias infecciosas conforme o agente etiológico

Agente etiológico	Tratamento em adultos
<i>Escherichia coli</i> êntero-hemorrágica sorotipo O157:H7	Nenhum
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica	Ciprofloxacino, 750 mg, 1x/dia, por 1-3 dias; azitromicina 1 g, dose única
<i>Salmonella</i> sp.	Levofloxacino, 500 mg (ou outra fluoroquinolona), 1x/dia, por 7-10 dias; ou azitromicina, 500 mg, 1x/dia, por 7 dias. Ambas devem ser administradas a pacientes imunocomprometidos por 14 dias
<i>Shigella</i> sp.	Ciprofloxacino, 750 mg, 1x/dia, por 3 dias; ou azitromicina, 500 mg, 1x/dia, por 3 dias
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol, 500 mg, 3x/dia, para casos leves; vancomicina, 125 mg, 4x/dia, para casos graves. Ambos devem ser administrados, via oral, por 14 dias
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina, 300 mg, dose única; ou tetraciclina, 500 mg, 4x/dia, por 3 dias; ou macrolídeo (eritromicina, 250 mg, 3x/dia; azitromicina, 500 mg, 1x/dia), por 3 dias
<i>Giardia lamblia</i>	Secnidazol, 2 g, dose única; tinidazol, 2 g (4 cp. de 500 mg), dose única; ou metronidazol, 250 mg, 2x/dia, por 5 dias
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Levofloxacino, por 7-10 dias
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nenhum
<i>Entamoeba histolytica</i>	Secnidazol, 2 g, dose única; ou metronidazol, 500 mg, 3x/dia, por 5 dias; ou tinidazol, 2 g, dose única após almoço, por 2 dias
<i>Campylobacter jejuni</i>	Azitromicina, 500 mg, 1x/dia, por 3 dias; ou eritromicina, 500 mg, 4x/dia, por 3 dias

LEITURAS RECOMENDADAS

DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. N Engl J Med. 2009;361(16):1560-9.

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med. 2004;350(1):38-47.

Obstrução intestinal aguda

Oly Campos Corleta

Tiago Leal Ghezzi

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 63 anos, vem encaminhada de outro hospital com quadro de dor abdominal em cólica, distensão abdominal e vômitos, tendo início há dois dias. Após os primeiros episódios de dor, evacuou uma vez e, depois disso, passou a não eliminar gases nem fezes. Ela relata ter sido submetida a uma histerectomia abdominal há 22 anos, devido à miomatose uterina. Ao realizar exame, ela apresenta mucosas secas, frequência cardíaca de 122 bpm, murmúrio vesicular diminuídos nas bases pulmonares. Ao examinar o abdome, verificam-se distensão significativa, ruídos hidroaéreos presentes, depressão e pouca dor à palpação. Ao toque retal, observam-se ampola vazia e ausência de lesões no reto. O raio X de abdome evidencia dilatação do intestino delgado com formação de níveis hidroaéreos em diferentes alturas de uma mesma alça e ausência de ar no reto.

DEFINIÇÃO

A obstrução intestinal aguda caracteriza-se pela incapacidade do intestino de realizar o trânsito do conteúdo no sentido aboral, condição instalada de forma aguda. Genericamente, a obstrução intestinal pode ser classificada em mecânica ou funcional.

ETIOLOGIA

A maioria das ocorrências de obstruções de intestino delgado é causada devido a doenças benignas, e as obstruções de intestino grosso, por carcinoma de colo e neoplasias pélvicas. Por isso é importante, então, diferenciar a obstrução de intestino delgado e grosso.

As causas mais frequentes de obstrução do intestino delgado são as seguintes:

- Aderências (bridas) congênicas ou adquiridas em laparotomias prévias (p. ex., operações ginecológicas pélvicas, apendicectomia, colectomia, etc.) – aproxi-

madamente 60% dos casos de obstrução de intestino delgado.

- Hérnias da parede abdominal (p. ex., inguinal, femoral, incisional e outras) – aproximadamente 10% dos casos de obstrução intestinal.
- Doença de Crohn.
- Infecções abdominais (p. ex., apendicite, abscessos).
- Comprometimento secundário em neoplasias abdominais (p. ex., carcinomatose, tumores de bexiga, colo do útero, etc.).
- Outras causas, como intussuscepção, bezoar, corpo estranho, cálculo biliar, tumor primário de intestino delgado, hematoma, endometriose, bolo de áscaris e outras.

As causas mais frequentes de obstrução do intestino grosso são as seguintes:

- Carcinoma do colo – causa aproximadamente 20% das todas as obstruções intestinais e 60% das obstruções de intestino grosso.
- Tumores pélvicos.

- Volvo de sigmoide ou ceco.
- Estenose por doença diverticular.
- Outras causas, como intussuscepção, estenose isquêmica, estenose inflamatória, etc.

SINAIS E SINTOMAS

Dor abdominal na obstrução mecânica:

- Em cólica
- Forte intensidade
- Obstruções mais proximais com cólicas frequentes

Vômitos:

- Precoce nas obstruções altas
- Podem ser intensos
- Alcalose metabólica
- Desidratação

Distensão abdominal:

- Leve
- Moderada
- Significativa
- Parada de eliminação de gases e fezes

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico específico da obstrução intestinal mecânica é formado por quatro componentes que apresentam intensidade de manifestação variada:

- Dor abdominal
- Vômitos
- Distensão abdominal
- Parada de eliminação de gases e fezes

O fator determinante de cada um desses componentes é a localização da obstrução (Tab. 46.1), o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento e se a obstrução é completa ou parcial.

A dor abdominal na obstrução mecânica é geralmente em cólica e de forte intensidade. As obstruções mais proximais apresentam-se com cólicas mais frequentes (intervalos de 4 a 5 minutos), vômitos precoces, distensão abdominal leve ou moderada e parada de eliminação de gases e fezes tardia.

TABELA 46.1 Características clínicas e radiológicas dos níveis de obstrução intestinal

Nível da obstrução/ características clínicas ou radiológicas	Alta	Baixa
Vômitos	Precoces, biliosos	Tardios, fecaloides
Cólicas	Frequentes	Esparças
Distensão abdominal	Leve	Pronunciada
Parada de eliminação de gases e fezes	Tardia	Precoce
Níveis hidroaéreos	Poucos, somente no intestino delgado	Vários, no intestino grosso se há obstrução de colo

No início do quadro, por mecanismo reflexo, pode haver diarreia e eliminação de gases. Nas obstruções mais distais (íleo distal ou colo), a dor em cólica ocorre em intervalos maiores, o vômito é mais tardio, e a distensão, mais marcada. Precocemente há parada de eliminação de gases e fezes. O período de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento deve ser considerado na avaliação: as cólicas tendem a ceder devido à fadiga do intestino, o vômito tende a se tornar fecaloide, a distensão, mais proeminente e as eliminações intestinais param completamente. Nas obstruções de colo, sendo a válvula ileocecal competente, a distensão é causada somente pelo segmento de colo entre a obstrução e o píloro ileocecal, não sendo, portanto, muito proeminente no início do quadro. As manifestações clínicas são todas menos intensas nas obstruções parciais. Tipicamente, a suboclusão intestinal é associada a alguma eliminação intestinal e a um quadro clínico mais lento.

As manifestações clínicas sistêmicas da obstrução intestinal são relacionadas à desidratação e, eventualmente, à doença que causou a obstrução. O acúmulo de líquidos ingeridos e as secreções digestivas nas porções distais do intestino provocam hiperatividade motora reativa e edema da mucosa, resultando em diminuição da absorção. Com a continuidade do processo, a perda de líquidos pelo vômito ocasiona desidratação com hipocloremia, hipopotassemia e alcalose metabólica. Não havendo reposição volêmica, o quadro evolui para colapso circulatório e insuficiência renal. A distensão abdominal pode também causar síndrome compartimental abdominal, contribuindo para o agravamento do quadro com restrição respiratória e hipoperfusão renal e mesentérica.

DIAGNÓSTICO

A suspeita de obstrução intestinal tem como base a história clínica e o exame físico. O exame clínico pode ser de grande valor na determinação da causa da obstrução.

Ao realizar o exame do abdome, deve-se avaliar a presença de cicatrizes de cirurgias prévias e a região inguinal bilateral, a fim de se verificar se há hérnias encarceradas. Havendo ruídos hidroaéreos, é afastada a possibilidade de obstrução funcional por íleo adinâmico, enquanto ruídos intensos e metálicos estão associados aos estágios iniciais da obstrução mecânica.

À palpação, o abdome é geralmente distendido e com dor difusa. Dor localizada na fossa ilíaca direita pode indicar apendicite aguda com abscesso; dor no flanco esquerdo, diverticulite complicada – ambas consideradas fatores obstrutivos. Deve-se atentar para a existência de massas abdominais a fim de se investigar etiologia neoplásica. Ocorrendo irritação peritoneal, deve-se suspeitar de perfuração de alça intestinal por isquemia. Ao toque retal, pode-se identificar a presença de tumores de reto. A presença de fezes na ampola retal sugere obstrução incompleta ou quadro inicial de obstrução. Na análise do hemograma, anemia pode ser associada a perdas crônicas, como nas neoplasias e nas doenças inflamatórias. Leucocitose com desvio à esquerda pode significar comprometimento vascular do intestino ou existência de uma causa infecciosa da obstrução, como diverticulite ou abscesso abdominal. A dosagem de eletrólitos, ureia e creatinina é importante para avaliar distúrbios hidreletrolíticos e função renal.

Exames de imagem

Raio X

O exame complementar mais importante é o raio X de abdome, devendo ser realizado nas posições supina, ortostática e em decúbitos laterais. Ele é muito útil para distinguir as obstruções de intestino delgado e grosso, entre as formas mecânica e funcional e também pode sugerir o diagnóstico específico, como no caso do íleo biliar ou do volvo de sigmoide. A ocorrência de distensão gasosa no intestino com formação de níveis hidroaéreos sugere obstrução intestinal. Tipicamente, os níveis hidroaéreos, quando em diferentes valores em um mesmo segmento, podem indicar obstrução intestinal mecânica (Fig. 46.1), enquanto níveis de mesmo valor, obstrução

funcional. As válvulas coniventes do intestino delgado distendido formam imagens circulares superpostas, gerando um aspecto radiológico conhecido como “pilha de moedas”.

Outro sinal radiológico de obstrução intestinal é a existência, no interior do intestino delgado, de imagem clara com círculos escuros de vários tamanhos. Essa imagem é característica de fezes localizadas normalmente no intestino grosso. A presença de ar no intestino grosso, cuja expressão radiológica são imagens arredondadas separadas por septos mais claros, é indicativa de obstrução parcial ou de obstrução do intestino grosso.

Devido ao risco de perfuração cecal, a avaliação do diâmetro cecal é importante nos casos de obstrução de intestino grosso em pacientes com válvula ileocecal competente. Um diâmetro cecal inferior a 12 cm associa-se a baixo risco de perfuração cecal. A realização de enema opaco simples é indicada para pacientes com forte suspeita clínica de obstrução distal, toque retal normal e exame radiológico de abdome inespecífico. Caso haja suspeita de perfuração intestinal, é proibitivo o uso de sulfato de bário. Portanto, o contraste a ser administrado é a solução iodada hidrossolúvel.

Tomografia computadorizada

Em aproximadamente 30% dos casos, o exame radiológico de abdome pode ser inespecífico. A tomografia

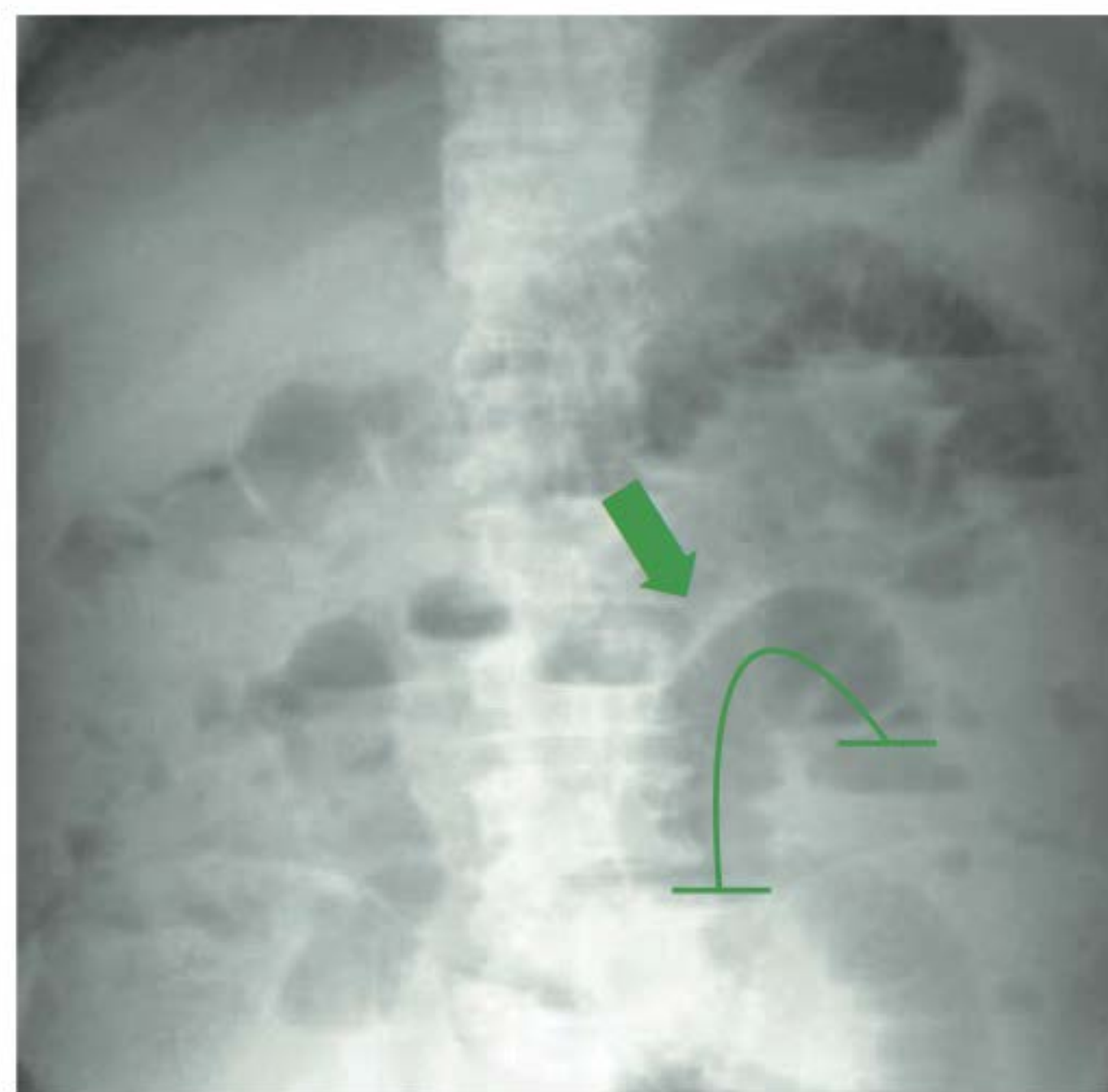


FIGURA 46.1

Exame radiológico de paciente com obstrução intestinal mecânica. Seta e desenho evidenciam níveis hidroaéreos em diferentes alturas de um mesmo segmento de intestino delgado (níveis “em escada”).

computadorizada de abdome tem maior valor preditivo para identificação da causa da lesão, mas frequentemente não é necessária para estabelecer as etapas iniciais do tratamento. Ela é útil em caso de suspeita de causas inflamatórias, como nos abscessos e na diverticulite do colo.

TRATAMENTO

■ Tratamento clínico

Pacientes com quadro clínico e radiológico sugestivo de obstrução intestinal incompleta (suboclusão) devem ser tratados conservadoramente. Os dados que sugerem suboclusão são a eliminação de gases ou fezes e a existência de ar no intestino distal ao toque ou ao exame radiológico. A partir da realização de tomografia computadorizada, pode-se quantificar o conteúdo intestinal distal à obstrução, e sua avaliação seriada pode indicar o grau de obstrução. O tratamento clínico consiste na instalação de sonda nasogástrica (SNG), na hidratação e na correção dos distúrbios hidreletrolíticos. A perda de líquidos pela SNG pode ser compensada com administração de solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%). O débito urinário deve ser controlado, pois auxilia significativamente no controle clínico do paciente. O aspecto do efluente da SNG também pode ser útil na avaliação sequencial. A constatação de drenagem de secreção clara ou biliosa sugere uma evolução favorável, enquanto a drenagem de secreção amarronzada e fétida (fecaloide) indica obstrução completa.

■ Tratamento cirúrgico

Na maioria dos casos, as obstruções mecânicas completas do intestino delgado têm tratamento cirúrgico (Quadro 46.1).

Não havendo grande distensão – o que ocorre nas obstruções proximais ou nas incompletas –, pode-se efetuar a videolaparoscopia, por meio da qual resolve-se em torno de 50% dos casos.

QUADRO 46.1 Indicações cirúrgicas na obstrução intestinal

- Obstrução completa
- Ausência de melhora à decompressão e correção hidreletrolítica
- Suspeita de isquemia
 - Leucocitose
 - Alça fechada
 - Sinais de irritação peritoneal
- Sinais de perfuração ou de perfuração eminente
 - Sinais de irritação peritoneal
 - Pneumoperitônio
 - Ceco com diâmetro > 12 cm ao raio X

As contraindicações da laparoscopia são: presença de grande distensão, colapso circulatório, coagulopatia estabelecida e múltiplas cirurgias abdominais prévias. Nos casos de obstrução secundária a abscessos, a drenagem percutânea ou extraperitoneal pode ser suficiente para o tratamento da obstrução.

Como já mencionado, a retossigmoidoscopia ou a colonoscopia podem descomprimir o intestino e reduzir volvo de sigmoide. Na maioria dos demais casos, a laparotomia exploradora é o procedimento de escolha. A escolha do procedimento específico depende da etiologia da obstrução. A lise de aderências é o tratamento da obstrução secundária a elas. Existindo comprometimento vascular do intestino, o que, no cenário da obstrução intestinal, ocorre predominantemente nas hérnias encarceradas, deve-se liberar a obstrução e avaliar a recuperação circulatória. A presença de cianose fixa e a ausência de peristalse, após a liberação da obstrução e o aquecimento do segmento isquêmico com compressas úmidas, tornam obrigatória a ressecção do segmento intestinal.

Os tumores obstrutivos do intestino grosso devem ser preferencialmente ressecados quando a condição clínica do paciente permitir. Em casos de lesões consideradas irremediáveis e de instabilidade clínica do paciente, um desvio do trânsito intestinal deve ser realizado. Esse desvio pode ser externo, na forma de colostomia ou ileostomia, ou interno, na forma de anastomose ileocolônica, realizada entre segmentos intestinais proximal e distal à obstrução. Nos casos em que a ressecção foi realizada, a colostomia ou ileostomia derivativas são frequentemente realizadas nas lesões do colo esquerdo. Habitualmente, a colectomia direita, utilizada para as lesões do colo direito, é seguida de anastomose ileocolônica primária.

■ Obstruções intestinais funcionais

As obstruções intestinais sem uma causa mecânica são ditas funcionais (Tab. 46.2). As duas formas conhecidas são o íleo adinâmico e a pseudo-obstrução intestinal.

O íleo adinâmico é uma condição reflexa, secundária à hiperatividade simpática, que frequente e normalmente ocorre após cirurgias abdominais (Fig. 46.2). Outras causas de íleo adinâmico são as infecções intra ou retroperitoneais, os distúrbios metabólicos e o sangramento abdominal. O tratamento é dirigido à causa etiológica. Nos casos de íleo adinâmico pós-operatório, o tratamento deve ser conservador, exceto para as complicações cirúrgicas, como abscesso.

TABELA 46.2 Diferenças entre obstrução intestinal mecânica e funcional

Tipo de obstrução	Mecânica	Funcional
Características clínicas	História de cirurgia abdominal	Cirurgia abdominal recente
	Dor em cólica	Doença sistêmica grave
	Vômitos frequentes	Distúrbio hidreletrolítico
	Existência de hérnia encarcerada	Uso de drogas que diminuem a motilidade
Características radiológicas	Níveis “em escada”	Níveis na mesma altura em uma alça
	Ausência de ar no reto	Ar no reto
	Segmento de intestino grosso distendido	Somente intestino grosso distendido na pseudo-obstrução

A pseudo-obstrução intestinal ou síndrome de Ogilvie é uma condição que cada vez mais tem sido reconhecida. Ela ocorre em geral em pacientes hospitalizados por doença grave, mais frequentemente após o terceiro dia da internação. A causa, como no íleo adinâmico, parece ser um distúrbio autonômico com hiperatividade simpática e hipoatividade parassimpática.

Os sintomas são similares aos da obstrução intestinal mecânica. O diagnóstico é realizado por meio do exame radiológico de abdome, que evidencia distensão maciça de todo ou quase todo o colo, mais frequentemente das suas porções proximais, com preservação das haustrações e níveis hidroaéreos ausentes ou raros. A transição entre os segmentos dilatado e normal muitas vezes é abrupta e localiza-se na flexura esplênica. Habitualmente há fezes e gases na ampola retal.

O tratamento que inicialmente deve ser feito é a correção dos distúrbios metabólicos, a suspensão do uso de opiáceos e anticolinérgicos e o suporte clínico, associados a toque retal a cada seis horas.

Se a condição não regredir, deve-se considerar a administração de neostigmina na dose de 2 mg, IV, mediante monitoração eletrocardiográfica da frequência cardíaca.



FIGURA 46.2 Exame radiológico de paciente com íleo adinâmico pós-operatório.

O uso de neostigmina é contraindicado em pacientes com IAM recente, acidose metabólica ou na suspeita de obstrução intestinal mecânica.

A colonoscopia descompressiva é outra opção de tratamento e está indicada quando não se pode descartar uma obstrução mecânica ou nos casos de falha do tratamento clínico, em pacientes com diâmetro cecal inferior a 12 cm e sem suspeita de peritonite ou sofrimento vascular intestinal.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente do caso clínico apresenta todos os componentes clínicos sugestivos de obstrução intestinal.

A não ocorrência das situações predisponentes de íleo adinâmico e pseudo-obstrução ocasiona suposição de obstrução de causa mecânica. A distensão abdominal pronunciada e a ausência de ar no intestino grosso sugerem obstrução de intestino delgado. Entre as causas de obstrução de intestino delgado, as aderências peritoneais por cirurgias prévias são a mais comum. Entre as cirurgias que mais causam obstrução por aderências, estão as cirurgias pélvicas.

No caso dessa paciente, há história de histerectomia abdominal. Sinais clínicos de desidratação e ocorrência frequente na obstrução intestinal são observados.

A paciente deve ser tratada com hidratação parenteral e correção de distúrbios eletrolíticos, enquanto uma SNG é instalada para alívio da distensão. Ela é uma candidata à intervenção cirúrgica, por laparoscopia ou laparotomia, após reanimação e descompressão inicial.

LEITURAS RECOMENDADAS

ASGE Standards of Practice Committee; Harrison ME, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):669-79.

Cappell MS, Batke M. Mechanical obstruction of the small bowel and colon. *Med Clin North Am*. 2008;92(3):575-97.

Cirocchi R, Abraha I, Farinella E, Montedori A, Sciannameo F. Laparoscopic versus open surgery in small bowel obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD007511.

De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg*. 2009;96(3):229-39.

Hayanga AJ, Bass-Wilkins K, Bulkley GB. Current management of small bowel obstruction. *Adv Surg*. 2005;39:1-33.

Hill AG. The management of adhesive small bowel obstruction: an update. *Int J Surg*. 2008;6(1):77-80.2.

Lee IK, Kim do H, Gorden DL, Lee YS, Jung SE, Oh ST, et al. Selective laparoscopic management of adhesive small bowel obstruction using CT guidance. *Am Surg*. 2009;75(3):227-31.

Rocha FG, Theman TA, Matros E, Ledbetter SM, Zinner MJ, Ferzoco SJ. Nonoperative management of patients with a diagnosis of high-grade small bowel obstruction by computed tomography. *Arch Surg*. 2009;144(11):1000-4.

ZielinskiMD, Eiken PW, BannonMP, Heller SF, Lohse CM, Huebner M, et al. Small bowel obstruction: who needs an operation: a multivariate prediction model. *World J Surg*. 2010;34(5):910-9.

Isquemia mesentérica

Franciele Debortoli

Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 76 anos, branca, procura auxílio médico no pronto-socorro devido a dor abdominal difusa de forte intensidade, com início há 24 horas antes da consulta, com piora gradual e náuseas associadas. A paciente apresenta história de hipertensão arterial e fibrilação atrial. Relata uso irregular das medicações, interrompendo a administração de anticoagulante oral há poucos meses. Ao realizar exame, verificam-se estado geral regular, frequência respiratória de 26 mrpm, pressão arterial de 100/60 mmHg, abdome com ruídos hidroaéreos diminuídos e dor difusa à palpação, aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco irregular, sem sopros. Os exames laboratoriais evidenciam leucocitose com desvio à esquerda, INR de 1,1. Não há alterações no raio X de abdome agudo. A partir de ultrassonografia e tomografia computadorizada de abdome, constata-se leve distensão de alças de intestino delgado. Solicita-se para a paciente angiografia.

DEFINIÇÃO

A isquemia mesentérica é causada pela diminuição do fluxo sanguíneo intestinal devido a trombose, embolia ou vasoconstricção. Ela pode ser classificada em isquemia mesentérica aguda ou crônica de acordo com a velocidade de instalação e o grau de comprometimento do fluxo. A causa da isquemia mesentérica pode ser venosa ou arterial, envolvendo intestino delgado, colo ou ambos.

EPIDEMIOLOGIA

A isquemia mesentérica é uma emergência vascular potencialmente fatal, com mortalidade em 60 a 80% dos casos, e sua incidência vem aumentando. A doença ocorre principalmente em idosos, associada a doenças cardíacas e vasculares.

ANATOMIA

O suprimento vascular do trato gastrointestinal é realizado pelo tronco celíaco, pela artéria mesentérica superior e pela artéria mesentérica inferior (Fig. 47.1).

O tronco celíaco origina três grandes ramos, que suprem estômago, duodeno, pâncreas e fígado. A artéria mesentérica superior irriga o intestino delgado, o colo ascendente e o colo transversal, sendo que a artéria mesentérica inferior é a responsável pelo suprimento de colo esquerdo e reto (Tab. 47.1). Essas artérias estão interligadas por uma rede de vasos colaterais capazes de manter o fluxo adequado durante uma obstrução que se instala de forma gradual. A drenagem venosa é feita pela veia mesentérica superior, que se une à veia porta.

PATOGÊNESE

Ocorre isquemia no intestino delgado ou no colo devido à redução do fluxo sanguíneo intestinal, que pode ser oclusiva (embolia arterial, a trombose arterial) ou não

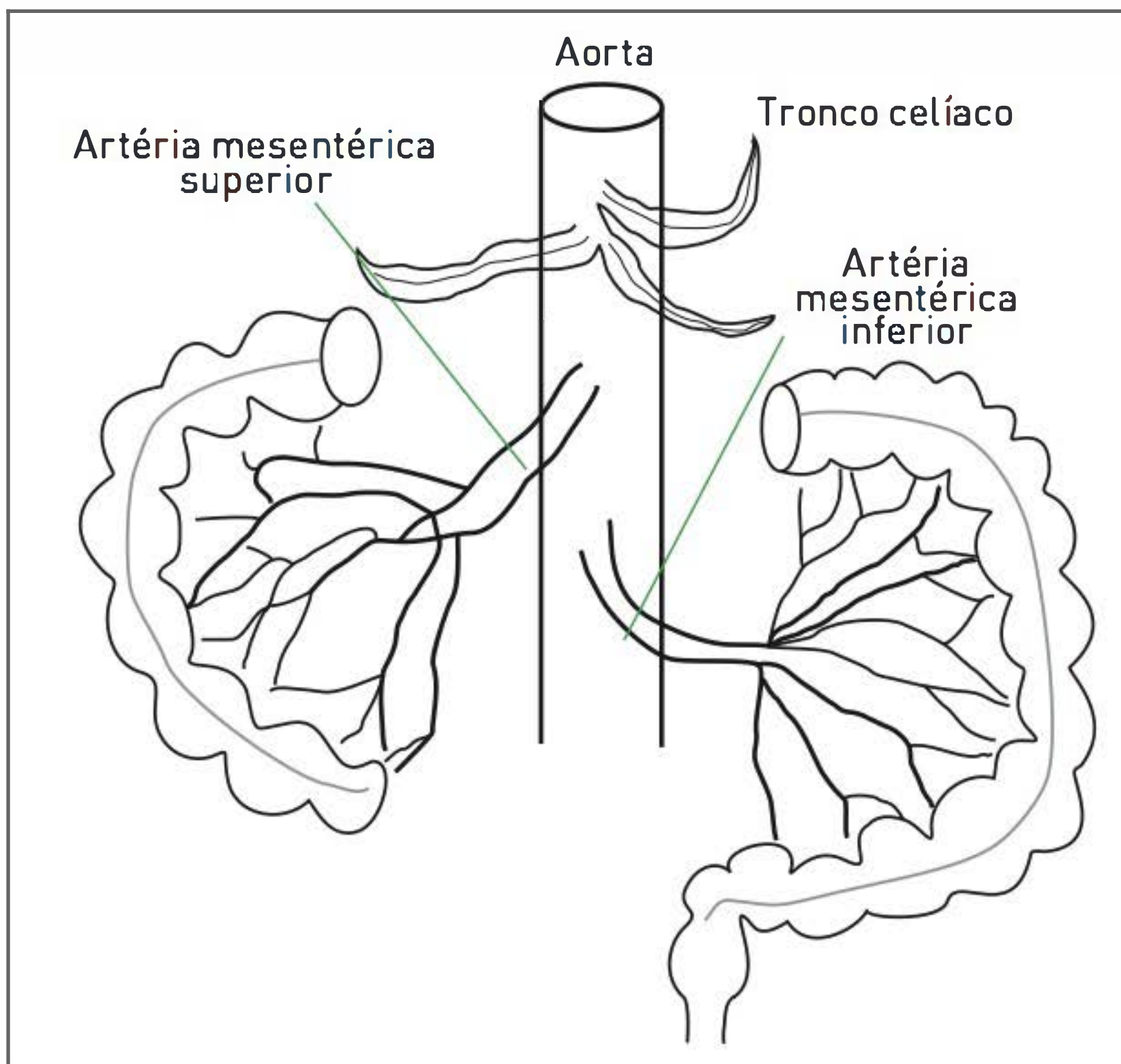


FIGURA 47.1
Anatomia vascular do colo.

TABELA 47.1 Suprimento sanguíneo

Artéria	Ramos	Irrigação
Tronco celíaco	Gástrica esquerda, hepática comum e artéria esplênica	Estômago, duodeno, pâncreas e fígado
Mesentérica superior	Pancreatoduodenal anterior e posterior, cólica média, cólica direita, ileocólica	Intestino delgado, colo ascendente e colo transverso
Mesentérica inferior	Cólica esquerda	Colo esquerdo e reto inferior

oclusiva (estados de baixo fluxo). A isquemia embólica corresponde a 50% dos casos, a trombose arterial, a 25%, e a isquemia não oclusiva, a 20%. Em menos de 10% dos casos, a causa da isquemia é decorrente de trombose venosa mesentérica.

A gravidade do quadro está relacionada ao número de vasos envolvidos, ao nível de pressão arterial, à duração da isquemia e à presença de circulação colateral. A perfusão intestinal pode ser mantida quando apenas uma artéria está envolvida, sendo a ocorrência de isquemia rara nesses casos. Havendo várias oclusões, o fluxo intestinal é reduzido, resultando em isquemia. O intestino suporta até 75% de diminuição do fluxo de sangue por até 12 horas.

A diminuição do oxigênio e dos nutrientes necessários nas células intestinais causa isquemia. São ativadas enzimas lisossomais, interleucinas e radicais livres, gerando

um edema de parede e hemorragia submucosa, com consequente aumento na permeabilidade intestinal, o que favorece a translocação bacteriana. Reestabelecido o fluxo sanguíneo (reperusão), o oxigênio entra nos tecidos isquêmicos, formando espécies reativas de oxigênio que ocasionam perda da integridade da membrana, acarretando mais necrose.

SINAIS E SINTOMAS

Os pacientes com isquemia apresentam dor abdominal de forte intensidade, persistente, difusa e constante, pouco responsiva a analgésicos. Na doença embólica, o início é súbito, sem alterações significativas no exame físico. Existindo um componente trombótico, é relatada dor abdominal crônica pós-prandial antecedendo a dor súbita. Um início mais indolente é característico de trombose venosa mesentérica. A tríade clássica de sintomas consiste em dor abdominal, febre e sangue nas fezes, mas afeta apenas um terço dos pacientes no momento da apresentação. Náuseas e vômitos estão presentes em 75% dos casos. Distensão abdominal e sangramento gastrointestinal são os sintomas iniciais em mais de 25% dos pacientes. Na isquemia mesentérica não oclusiva, não há dor em até 25% dos casos. Achados no exame físico podem incluir hipotensão, taquicardia, distensão abdominal, aumento inicial dos ruídos intestinais com posterior diminuição e tensão abdominal. Deve haver suspeita de isquemia mesentérica em pacientes com mais de 50 anos de idade, história de arritmia cardíaca, infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e hipotensão.

A isquemia mesentérica aguda pode ser classificada em quatro tipos específicos de acordo com a etiologia (Tab. 47.2).

A embolia arterial corresponde a 40 a 50% dos casos de isquemia mesentérica aguda, na maior parte das vezes relacionada a êmbolos provenientes do átrio ou do ventrículo esquerdo. A causa mais comum é a fibrilação atrial. Nesses casos, muitas vezes o paciente já apresenta história prévia de embolismo em outra localização. A dor abdominal inicia subitamente e com forte intensidade, associada à diarreia. Os êmbolos podem determinar uma embolia maior, quando se localizam acima da bifurcação da artéria ileocólica, ou uma embolia menor, quando localizados abaixo da bifurcação ou em qualquer dos ramos distais.

A trombose arterial ocorre em 10 a 20% dos casos de isquemia mesentérica aguda, sendo a artéria mesentérica superior a mais acometida, principalmente em indivíduos idosos com aterosclerose significativa. A isquemia aguda pode ser precedida de história de dor abdominal pós-prandial e perda de peso no decorrer de várias semanas

TABELA 47.2 Classificação da isquemia mesentérica aguda conforme a etiologia

Causa	Incidência	Clínica	Fatores de risco
Embolia arterial	40-50%	Aguda	Arritmia, IAM, doença valvar, endocardite, história de eventos embólicos, angiografia recente
Trombose arterial	20%	Insidiosa	Aterosclerose
Isquemia mesentérica não oclusiva	20%	Aguda ou subaguda	Hipovolemia, hipotensão, digoxina
Trombose venosa	10%	Subaguda	Trombose venosa profunda prévia, malignidade, hepatite, pancreatite, policitemia

IAM, infarto agudo do miocárdio.

Fonte : Dang.¹

a meses. Geralmente, a oclusão está localizada 1 a 2 cm da origem da artéria mesentérica superior, ocasionando áreas maiores de isquemia intestinal.

A isquemia mesentérica não oclusiva corresponde a 20 a 30% dos casos de isquemia mesentérica aguda e ocorre devido à vasoconstrição mesentérica em resposta a substâncias vasoativas liberadas em situações de baixo débito. Ela pode surgir como consequência de infarto agudo do miocárdio, ICC, arritmia, choque, cirrose e insuficiência renal crônica (IRC). O quadro clínico é semelhante aos de oclusão embólica ou trombótica, desenvolvendo-se com sintomas inespecíficos, como distensão abdominal, náuseas, febre e pressão sistólica baixa ou limítrofe.

A trombose venosa mesentérica é uma doença oclusiva da circulação venosa que envolve a veia mesentérica superior e manifesta-se de forma aguda ou crônica. Essa doença é a causa menos comum de isquemia mesentérica aguda, representando apenas 10% dos casos. O acometimento é normalmente segmentar, ocasionando edema e hemorragia da parede intestinal. A trombose está associada a estados de hipercoagulabilidade, hipertensão portal, infecções ou inflamações intra-abdominais, neoplasias, vasculites e trauma. O quadro clínico assemelha-se ao das oclusões arteriais.

A isquemia mesentérica crônica afeta menos de 5% dos pacientes com isquemia mesentérica, sendo a aterosclerose a etiologia principal. Essa doença caracteriza-se por dor abdominal generalizada pós-prandial, que persiste por cerca de 3 horas, tornando-se mais significativa com o

passar das semanas e associa-se a perda de peso, náuseas e alterações do hábito intestinal. Os achados apresentados no exame físico são limitados, mas, em caso de doença avançada, ocorre desnutrição. A maioria dos pacientes é fumante com sinais de aterosclerose.

DIAGNÓSTICO

Não existe marcador sorológico sensível ou específico para descartar ou definir diagnóstico de isquemia mesentérica. Alguns marcadores que sugerem infarto intestinal manifestam-se apenas após estabelecimento de infarto transmural. Qualquer exame de marcador sorológico deve ser realizado de forma rápida, sem atrasar outros exames de imagem ou tratamento em caso de suspeita clínica.

Na admissão hospitalar, 75% dos pacientes apresentam leucocitose acima de 15.000, e, em mais de 50% dos casos, há acidose metabólica. Esses pacientes também podem evidenciar elevação de fosfato, lactato, amilase e outras enzimas.

Alterações na radiografia simples de abdome, como íleo, gás na parede intestinal, distensão e edema de alças, são encontradas apenas em uma fase tardia da evolução, sendo geralmente inespecíficas. O raio X de abdome, em um paciente com suspeita de infarto intestinal, tem papel principal na exclusão de outras causas de dor abdominal.

A ultrassonografia com Doppler é um exame bastante específico, mas pouco sensível no estudo da isquemia mesentérica, quando comparado à angiografia, não detectando êmbolos além das artérias proximais e não podendo ser utilizado no diagnóstico de isquemia mesentérica não oclusiva. Além disso, a presença de distensão abdominal limita a sua realização.

Na tomografia computadorizada, os achados são inespecíficos, sendo constatados em uma fase tardia da doença. Assim como o raio X de abdome, ela é utilizada para descartar outras causas de dor abdominal. Por meio desse exame, pode-se evidenciar pneumatose intestinal e gás na veia porta. Apenas nos casos de trombose venosa mesentérica, ela é considerada padrão para o diagnóstico.

Considera-se a angiografia o exame padrão-ouro para o diagnóstico de isquemia mesentérica aguda, não apenas o confirmando, mas também estabelecendo a sua etiologia. Além disso, também permite a infusão de drogas vasodilatadoras ou agentes trombolíticos quando forem indicados. A laparotomia de urgência é indicada para pacientes com risco de isquemia mesentérica aguda quando a angiografia não estiver disponível para realização de forma rápida ou na presença de sinais de irritação peritoneal.

TRATAMENTO

Para tratamento inicial da isquemia mesentérica aguda, deve-se realizar estabilização hemodinâmica, com reposição hidreletrolítica e correção dos distúrbios acidobásicos. É de extrema importância a normalização da volemia e da pressão arterial, pois o baixo débito cardíaco ocasiona piora da vasoconstrição.

A administração de antibióticos de amplo espectro é obrigatório devido a alta incidência de hemoculturas positivas em pacientes com isquemia mesentérica aguda, além de se ter observado uma redução na extensão e na gravidade da isquemia intestinal em estudos experimentais. O antimicrobiano deve ser efetivo contra microrganismos anaeróbios e gram-negativos. O tratamento cirúrgico depende do diagnóstico etiológico, sendo necessária a realização de angiografia pré-operatória. Quando não for possível realizar a angiografia e o diagnóstico for baseado na suspeita clínica, deve-se realizar laparotomia precoce (Figs. 47.2, 47.3, 47.4 e 47.5).

Em caso de isquemia mesentérica crônica, a revascularização cirúrgica é a opção terapêutica, incluindo revascularização anterógrada ou retrógrada, reimplantação da artéria mesentérica superior na aorta e endarterectomia mesentérica transarterial. Como terapia alternativa, há a angioplastia transluminal mesentérica com ou sem inserção de *stent*. Avalia-se a melhor opção de tratamento considerando-se alívio dos sintomas, taxas de sobrevivência e período de tempo sem recorrência do quadro. Estudos recentes têm apontado uma taxa de mortalidade menor do que 10%, com sucesso em mais de 90% dos casos.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A angiografia evidencia embolia da artéria mesentérica superior. O resultado da angiografia associado à história clínica possibilita o diagnóstico de isquemia mesentérica arterial embólica. A isquemia mesentérica aguda de etiologia embólica deve ser suspeitada em todo paciente com

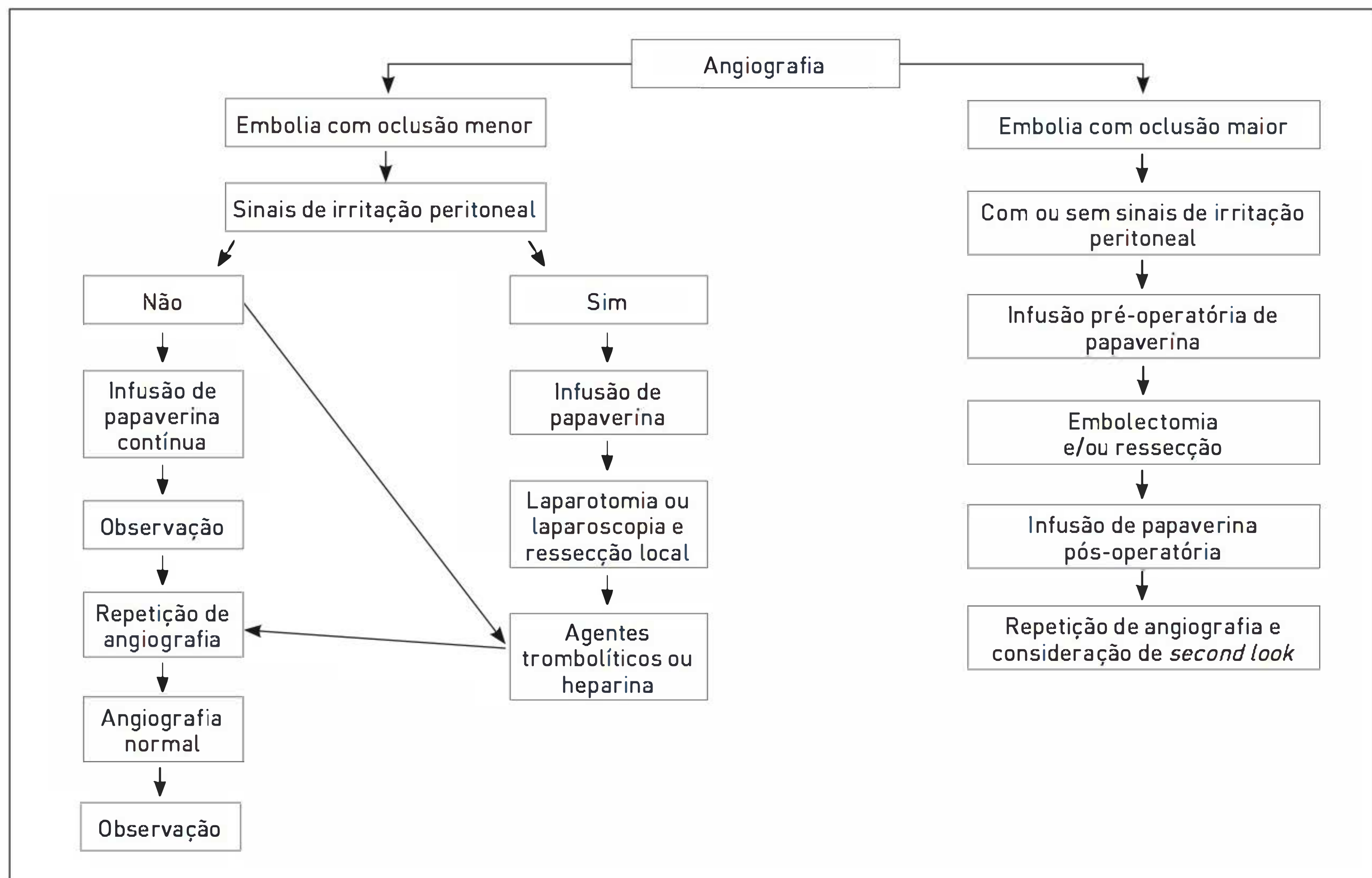


FIGURA 47.2

Fluxograma de tratamento na isquemia mesentérica arterial embólica.

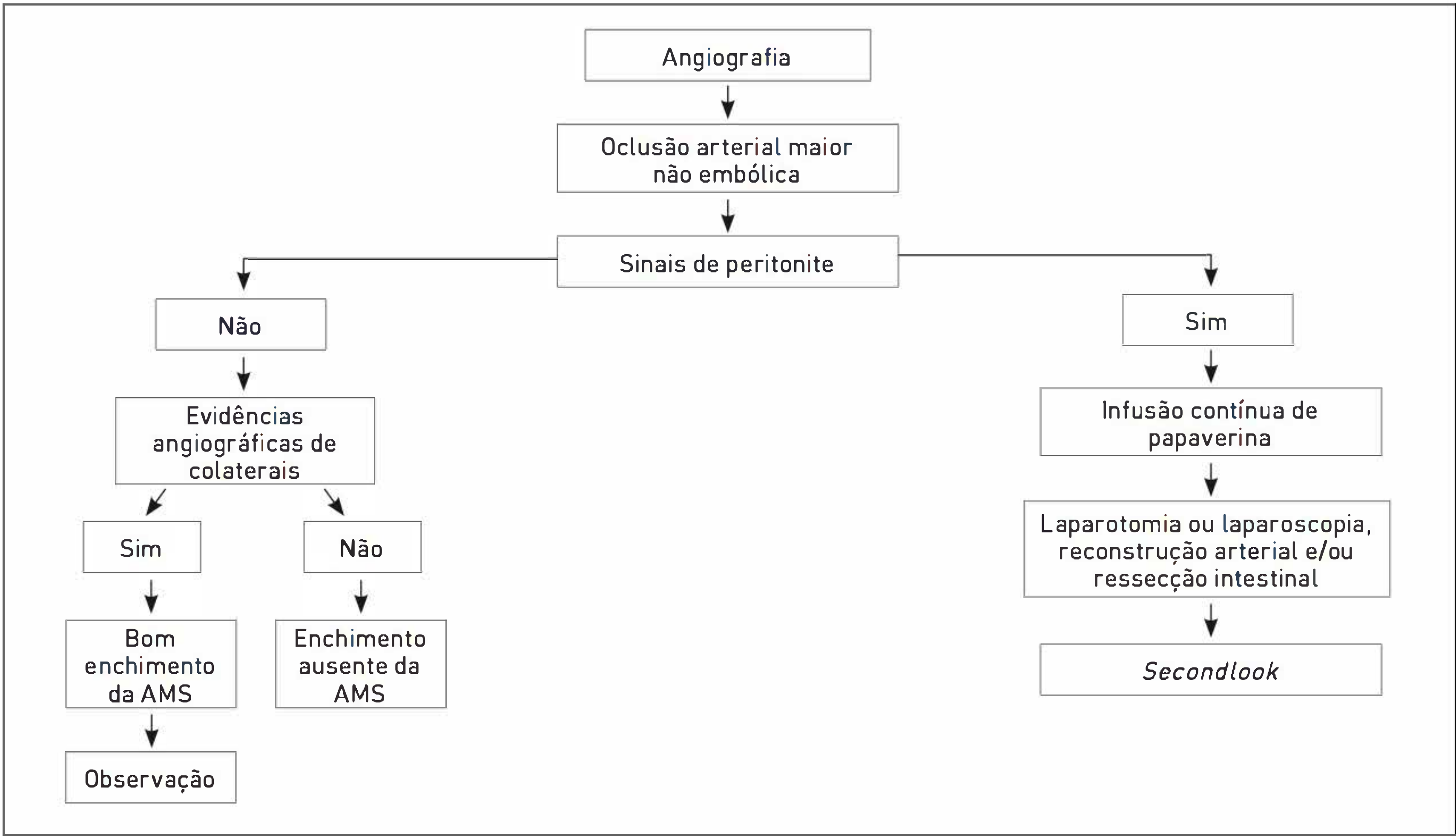


FIGURA 47.3
Fluxograma de abordagem na isquemia mesentérica aguda arterial trombótica.

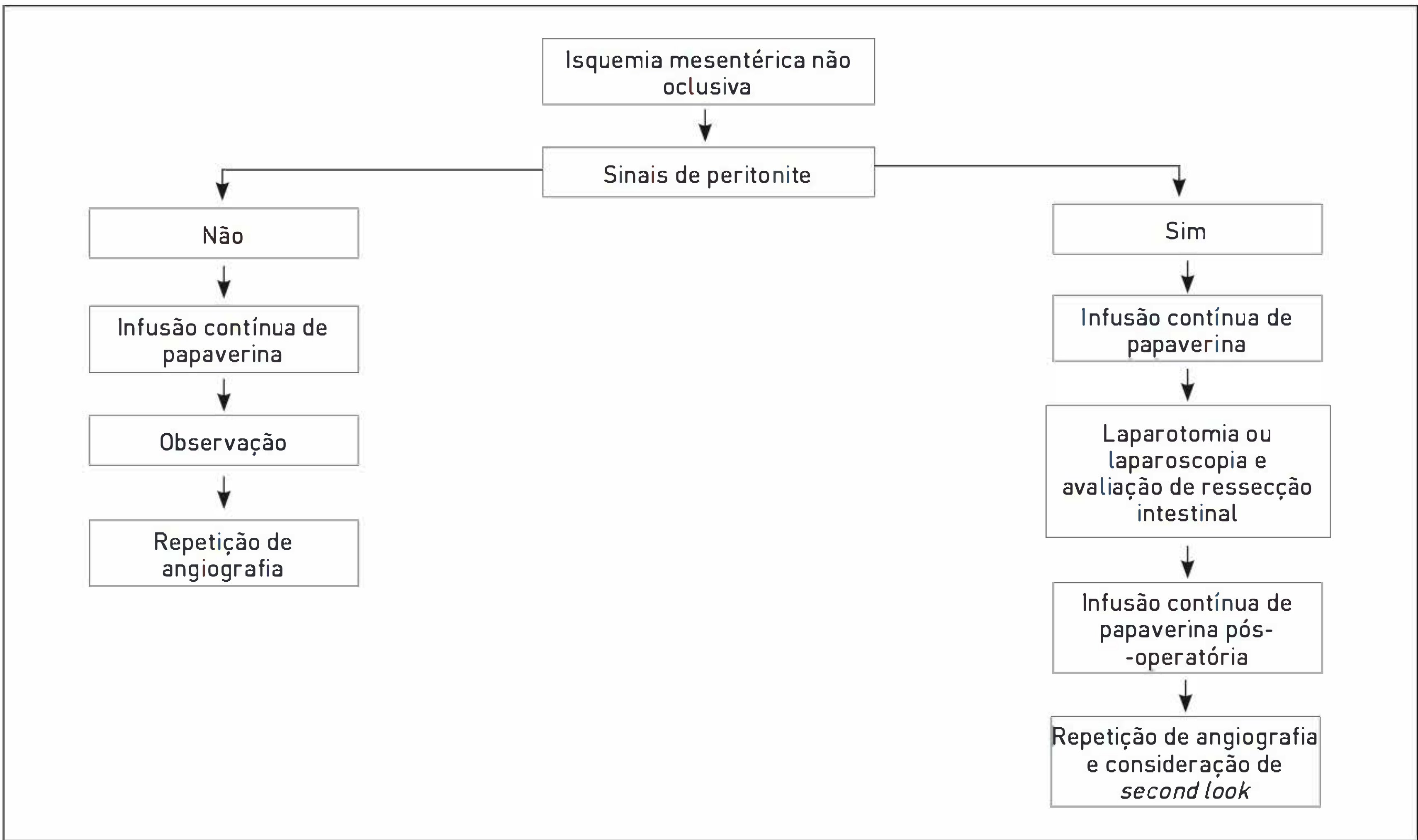


FIGURA 47.4
Fluxograma de abordagem na isquemia mesentérica não oclusiva.

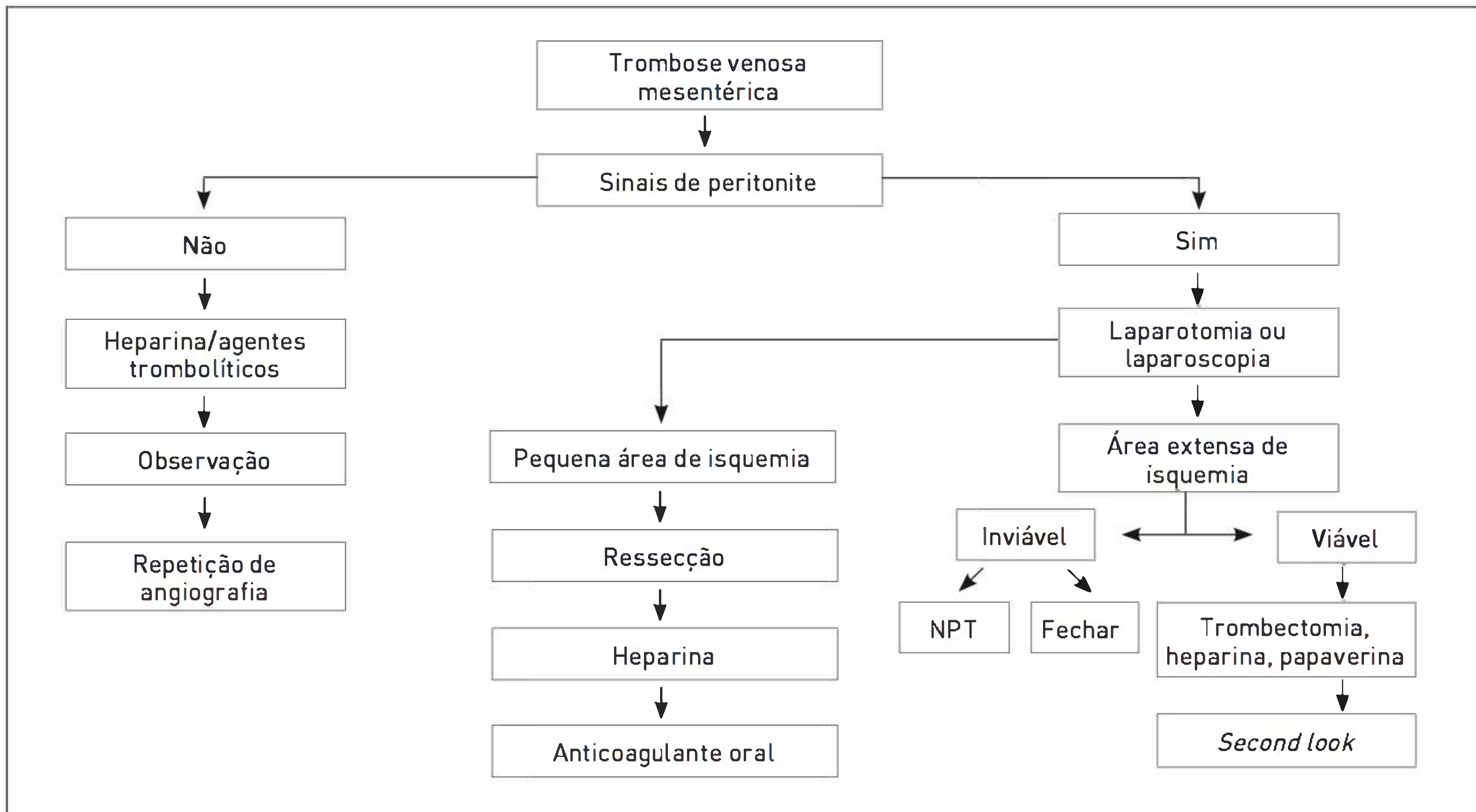


FIGURA 47.5

Fluxograma de abordagem na isquemia mesentérica aguda por trombose venosa.
NPT, nutrição parenteral total.

mais de 50 anos, doença cardíaca subjacente e quadro de dor abdominal súbita, de forte intensidade, com poucos sinais no exame físico, de forma a descartar outras causas de dor abdominal, sendo necessária a realização de exames radiológicos para determinação do diagnóstico. Este é realizado por meio da suspeita clínica e dos exames de imagem. Os exames laboratoriais são inespecíficos. A angiografia é o exame padrão-ouro, evidenciando alterações no enchimento arterial sugestivas de embolia. O tratamento inclui cuidados de suporte, oxigênio suplementar e infusão de fluidos. A administração de antibióticos de amplo espectro deve ser iniciada, bem como a de analgésicos.

REFERÊNCIA

1. Dang CV. Acute mesenteric ischemia [Internet]. New York: Medscape; 2010 [atualizado em 19 maio. 2011; capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/189146-overview>.

LEITURAS RECOMENDADAS

Berland T, Oldenburg WA. Acute mesenteric ischemia. Curr Gastroenterol Rep. 2008;10(3):341-6.

Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. Gastroenterology. 2000;118(5):954-68.

Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. Ann Vasc Surg. 2003;17(3):323-8.

Chang RW, Chang JB, Longo WE. Update in management of mesenteric ischemia. World J Gastroenterol. 2006;12(20):3243-7.

Coelho JCU. Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2006.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia a clinical review. Arch Intern Med. 2004;164(10):1054-62.

Apendicite aguda

Oly Campos Corleta
Tiago Leal Ghezzi

CASO CLÍNICO

Um paciente de sexo masculino, 28 anos, procura o serviço de emergência por sentir dor abdominal. O quadro havia iniciado há 36 horas de sua chegada com o aparecimento de dor difusa em cólica e náuseas. Nas últimas 12 horas, a dor passa a ser constante e localizada no quadrante inferior direito, acompanhada de um episódio de vômito e de temperatura axilar de 37,8°C. A dor piora com contração da parede abdominal e à deambulação. Ao realizar exame físico, o paciente encontra-se prostrado e imóvel. À palpação do abdome, ele tem contração involuntária da musculatura da parede abdominal no quadrante inferior direito (defesa) e dor forte à retirada súbita de compressão manual nessa região (rebote). A partir de hemograma solicitado, evidencia-se leucocitose ($14.000/\text{mm}^3$) com desvio à esquerda (11% de bastonados e 61% de segmentados).

DEFINIÇÃO

A apendicite aguda é a inflamação do apêndice cecal, causada, na grande maioria dos casos, por obstrução do lúmen. Com a obstrução, ocorre proliferação de microrganismos, principalmente gram-negativos e anaeróbios, e infecção da parede do apêndice, o que é a causa de grande parte dos sinais clínicos da síndrome que acompanha essa doença.

■ Noções de anatomia do apêndice cecal

O apêndice é uma protuberância tubular do ceco que tem a base constantemente localizada na confluência das tênias, próximo à válvula ileocecal, e o comprimento variável, na maioria das pessoas, entre 7 e 11 cm. Ele é uma parte do intestino grosso rico em tecido linfoide, mas sem função específica conhecida. A sua posição a partir da base é variável, pois frequentemente está atrás do ceco (retrocecal), atrás do íleo distal (retroileal) ou na cavidade pélvica (Fig. 48.1).

A posição do apêndice inflamado tem significativa influência na apresentação clínica da apendicite.

PATOGÊNESE

O lúmen do apêndice cecal está em continuidade com o lúmen do ceco, portanto o seu preenchimento varia conforme o peristaltismo e o conteúdo deste. O impedimento de esvaziamento do apêndice é o mecanismo mais comum da inflamação. Esse impedimento é causado mais frequentemente devido a uma impactação arredondada de fezes, conhecida como fecalito, mas também pode resultar de hiperplasia linfoide, tumores, parasitas, corpo estranho ou aderências. A estase do material fecal no lúmen apendicular a montante da obstrução propicia a proliferação de microrganismos que, então, invadem a parede do apêndice, causando inicialmente uma inflamação, que, se não tratada, pode evoluir para necrose com perfuração. Essa sequência de eventos determina as fases dos achados clínicos e anatomopatológicos da apendicite: inflamação aguda com edema, microabscessos (flegmão), necrose com perfuração, que pode ser contida por tecidos adjacentes (peritonite localizada, abscesso) ou extravasar na cavidade peritoneal (peritonite difusa).

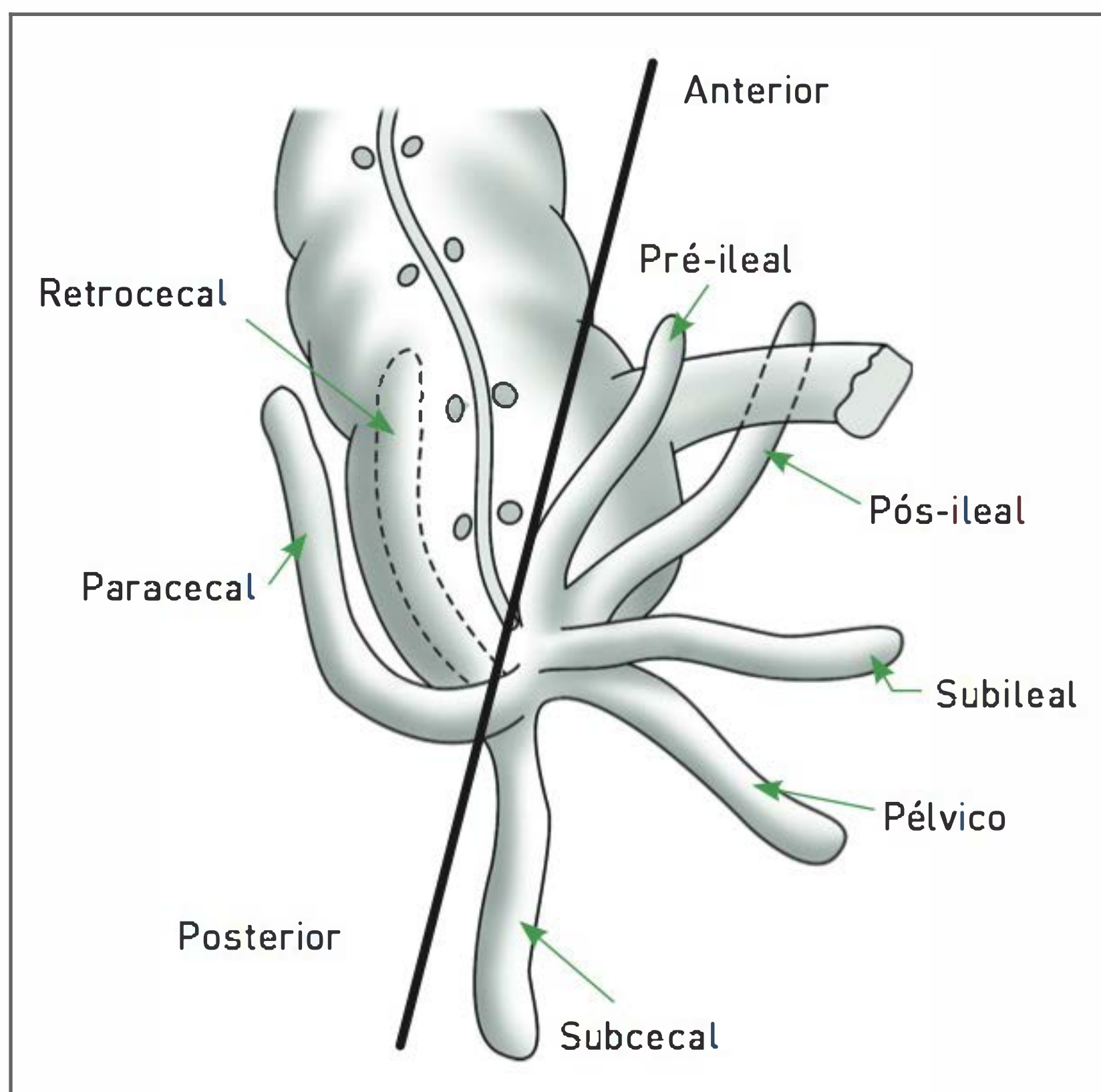


FIGURA 48.1

Posições do apêndice cecal.

Fonte: O'Connor e Reed¹ e Skandalakis.²

EPIDEMIOLOGIA

A apendicite aguda é a causa mais comum de dor abdominal com indicação cirúrgica de urgência (abdome agudo). Ela afeta indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, porém é mais frequente entre os 20 e os 30 anos e muito incomum antes dos 2 anos de idade. Ao longo da vida, 12 a 25% da população será submetida à apendicectomia. A apendicite aguda é também a causa mais comum de abdome agudo em gestantes, ocorrendo em uma a cada 700 a 1.500 gestações.

SINAIS E SINTOMAS

Dor abdominal é o sintoma mais característico da doença, podendo ocorrer em cólica, difusa ou referida na região periumbilical. A febre em geral é de menos de 38°C. Queixas de anorexia, náuseas e vômitos também fazem parte do quadro.

Vários sinais podem ser encontrados nesses pacientes e devem ser pesquisados, como os seguintes:

- Sinal de Blumberg.
- Sinal de Lapinsky (dor à compressão do ceco enquanto a coxa direita é flexionada sobre a pelve).
- Sinal de Lenander (diferença de temperatura axilar e retal maior do que 1°C).
- Leucocitose.

QUADRO CLÍNICO

Apesar de haver um quadro considerado como típico de apendicite aguda, em 30 a 50% dos pacientes o diagnóstico clínico inicial é impreciso e esclarecido somente por meio de exames, evolução clínica ou cirurgia. A dor abdominal é o sintoma mais característico e constante. Conforme mencionado anteriormente, a dor inicial é causada por contrações do apêndice com obstrução luminal. Essa dor é do tipo em cólica, difusa ou referida na região periumbilical. Com frequência, ocorrem concomitantemente a essa dor anorexia e náuseas. Ainda que possa haver queixa de diarreia, principalmente em crianças, alteração do hábito intestinal não faz parte do quadro clínico típico, mas deve ser inquirida para fazer diagnóstico diferencial com outras doenças, como a gastroenterite infecciosa. Com a evolução do processo patológico, o apêndice torna-se inflamado, e o comprometimento dos tecidos vizinhos, com inervação somática, é responsável pela localização de dor e rigidez muscular. Com processo inflamatório próximo à parede abdominal anterior, a liberação brusca de uma pressão manual na fossa ilíaca causa dor forte, o denominado sinal de Blumberg. Caso o apêndice seja retrocecal, não há rigidez da parede abdominal, mas o comprometimento do músculo psoas causa dor ao flexionar a coxa sobre a pelve. O sinal de Lapinsky corresponde à dor quando se realiza compressão do ceco enquanto a coxa direita é flexionada sobre a pelve. Nessa fase, a infecção da parede apendicular pode causar febre, geralmente menor do que 38°C, e leucocitose. A inflamação do peritônio pélvico resulta em uma elevação localizada da temperatura, o que determina diferença entre a temperatura axilar e a retal maior do que 1°C (sinal de Lenander). Se o quadro progride para peritonite localizada, a contratura da parede abdominal é progressiva, bem como há agravamento do comprometimento sistêmico. Em casos de peritonite difusa, a dor, o rebote doloroso e a contratura involuntária tornam-se generalizados no abdome. Há distensão abdominal em quadros de peritonite difusa ou quando o flegmão engloba o íleo distal, podendo ocasionar um quadro de suboclusão intestinal (Tab. 48.1).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de apendicite aguda tem como base a história e o exame físico do paciente, e estes são, muitas vezes, suficientes para a indicação do tratamento cirúrgico. Nos casos considerados típicos, principalmente em homens jovens, pode ser desnecessária a realização de exames complementares. Porém, na maioria dos casos, o diagnóstico diferencial com doenças de tratamento não operatório deve ser investigado com exames. No hemo-

TABELA 48.1 Fases da apendicite aguda

Morfologia	Denominação	Manifestações
Distensão e edema do apêndice	Edematosa	Dor em cólica
Inflamação das estruturas adjacentes	Flegmonosa, peritonite localizada	Dor na FID, defesa, rebote, febrícula
Coleção de pus contida	Abscesso	Dor na FID, defesa, rebote, febre em crise, leucocitose
Necrose focal com pus na cavidade peritoneal	Peritonite generalizada	Dor abdominal generalizada, febre alta, comprometimento geral

FID, fossa ilíaca direita.

grama, a alteração mais comum é o nível de leucocitose moderado, até 18.000/mm³, com desvio à esquerda. Se a taxa de leucocitose estiver acima de 20.000/mm³, frequentemente associa-se esta à ruptura do apêndice. No início do quadro, o hemograma pode estar dentro dos padrões normais. O exame comum de urina deve ser realizado para auxiliar no diagnóstico diferencial com litíase ureteral ou pielonefrite. Nos casos em que o apêndice inflamado está em contato com o ureter ou com a bexiga, pode ocorrer leucocitúria e hematúria microscópica.

O raio X de abdome rotineiramente agudo não faz parte da investigação usual de apendicite. Entre os possíveis achados, somente a incomum visualização do fecalito é altamente sugestiva de apendicite. A ultrassonografia abdominal pode ser muito útil para confirmação diagnóstica. Os achados serão de dor à compressão com o transdutor, estrutura tubular de fundo cego, sem peristalse, com diâmetro maior ou igual a 6 mm à compressão com transdutor, com líquido ao seu redor. A visualização do fecalito e os outros sinais ecográficos praticamente diagnosticam a condição. Os valores preditivos da ultrassonografia são superiores a 90% em algumas séries. A tomografia computadorizada de abdome apresenta valores iguais ou superiores aos da ultrassonografia. O uso desse exame é limitado devido a custo, exposição à radiação e alergia ao contraste. Apesar de alguns especialistas defenderem o uso liberal da tomografia em pacientes com suspeita de apendicite, por diminuir substancialmente o índice de cirurgias não terapêuticas, essa indicação ainda é tema de controvérsia na literatura. A ressonância nuclear magnética pode ser um exame substituto para a tomografia computadorizada em pacientes gestantes, alérgicos ao contraste e em crianças.

Mesmo com os avanços nas técnicas de imagem do abdome, as taxas de erro no diagnóstico de apendicite

pouco se alteraram nos últimos anos. Elas são de 22% em mulheres e 8% em homens. O valor de variáveis clínicas e laboratoriais foi estudado, e muitos escores são encontrados na literatura, sendo o de Alvarado o mais conhecido. Neste, são colocados em uma equação os seguintes dados: dor no quadrante inferior direito, leucocitose, migração da dor, desvio à esquerda, febre, náusea ou vômito, anorexia e cetonemia e sinal de rebote.

Gestantes representam o grupo de pacientes que maior desafio impõe para a realização do diagnóstico de apendicite aguda. O crescimento do útero desloca o apêndice progressivamente para posições mais craniais no abdome (Fig. 48.2). A dor, na maioria das gestantes, permanece no quadrante inferior direito. O quadro clínico tende a ser mais brando devido às alterações imunológicas normais da gestante.

TRATAMENTO

O tratamento da apendicite aguda é cirúrgico em quase todos os casos. Representa uma exceção o grupo de pacientes pediátricos com diagnóstico tardio de plastrão inflamatório. Esses podem beneficiar-se de tratamento com antibióticos e apendicectomia eletiva. O procedimento cirúrgico para tratamento da apendicite depende do estágio da doença e caracteriza-se por remoção cirúrgica do apêndice, lavagem da cavidade, drenagem de coleções localizadas ou, nos raros casos de comprometimento grave do intestino, ressecção parcial do colo direito. Em qualquer fase da doença, a abordagem cirúrgica pode ser rea-

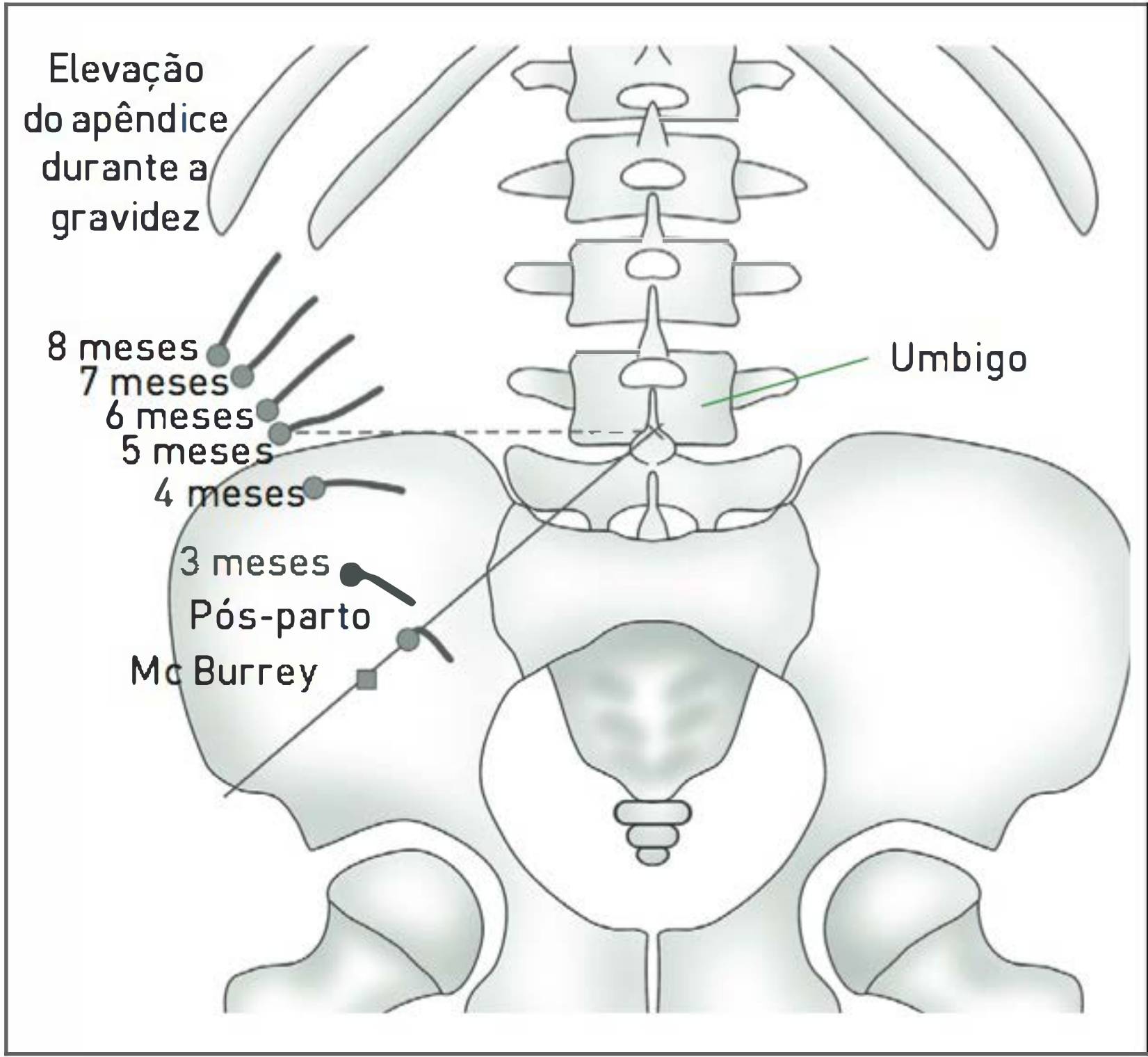


FIGURA 48.2 Posição do apêndice cecal conforme a fase da gestação. Fonte: Skandalakis² e Baer e Arens.³

lizada por laparotomia ou por videolaparoscopia. Pode-se realizar laparoscopia se não houver contraindicação (coagulopatia estabelecida, múltiplas cirurgias abdominais prévias, hipertensão portal, instabilidade hemodinâmica) e se houver disponibilidade de equipamento e equipe treinada. A videolaparoscopia, em relação à laparotomia transversa geralmente empregada para apendicectomia, tem a vantagem de propiciar melhor avaliação do restante da cavidade peritoneal e, com isso, fornecer também o diagnóstico diferencial de outras causas de dor abdominal. Essa vantagem é potencialmente mais relevante em mulheres, nas quais a doença inflamatória pélvica representa um diagnóstico diferencial de difícil distinção com a apendicite aguda. Outro grupo de pacientes que se beneficia bastante dessa abordagem é o dos candidatos à laparotomia mais extensa, os obesos e os com suspeita de peritonite. A lavagem da cavidade peritoneal nas peritonites é totalmente factível pela videolaparoscopia. Recente metanálise, incluindo 44 estudos randomizados, observou que a apendicectomia laparoscópica necessita de menos tempo de internação hospitalar, é menos dolorida, a recuperação é mais rápida e apresenta menor índice de complicações do que a apendicectomia convencional, entre essas a taxa de infecção de ferida operatória.

O tratamento da apendicite aguda com antibióticos vem sendo estudado e tem sucesso em aproximadamente 68% dos casos. Ainda não há evidência científica suficiente para recomendar essa prática na rotina.

A escolha do uso de antibióticos depende da fase da apendicite aguda. A flora do apêndice é a mesma do intestino grosso, predominantemente representada por germes gram-negativos, sendo a *Escherichia coli* o mais comum, e por anaeróbios, entre eles, o *Bacteroides fragilis* é o mais comum. Na fase inicial e flegmonosa, o uso de dose única de antibióticos na indução da anestesia é a conduta mais indicada. A administração de cefoxitina é muito difundida para esse fim. Nos casos em que há abscesso ou peritonite, o tratamento deve ser continuado por alguns dias até que haja melhora dos parâmetros clínicos. Nesses casos, o tratamento pode ser realizado com algum regime que dê cobertura à flora mencionada, e a cefoxitina não deve ser empregada, pois está associada à indução de resistência. Os esquemas mais empregados são monoterapia com ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulonato, moxifloxacino e carbapenêmicos ou associações, como cefalosporinas (ceftriaxona, cefepima, cefuroxima), cipro ou levofloxacino e aminoglicosídeo (gentamicina ou tobramicina) associados ao metronidazol.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso em questão pode ser considerado típico de apendicite aguda em fase flegmonosa. Quase todos os

critérios do escore de Alvarado estão presentes, aumentando muito a probabilidade desse diagnóstico. O rebote positivo e a dor na realização de mobilização sugerem envolvimento inflamatório dos tecidos adjacentes e da parede abdominal. Outros diagnósticos possíveis são mais raros e de difícil definição sem a exploração da cavidade peritoneal. Entre eles, os principais são diverticulite de Meckel, diverticulite de ceco ou sigmoide e doença de Crohn complicada. Um paciente jovem, como o do caso, sem apresentar comorbidades, pode ser submetido à apendicectomia sem nenhum exame pré-operatório. Os exames que melhor complementariam a avaliação inicial seriam o exame do sedimento urinário e a ultrassonografia abdominal.

REFERÊNCIAS

1. O'Connor CE, Reed WP. In vivo location of the human vermiform appendix. Clin. Anat. 1994;7:139-42.
2. Skandalakis JE, editor. Skandalakis' surgical anatomy: the embryologic and anatomic basis of modern surgery. New York: McGraw-Hill; 2004. 2 v.
3. Baer JL, Arens RA. Appendicitis in pregnancy. JAMA 1932;98:1359.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med. 1986;15(5):557-64.
- Awad ZT, Eubanks WS. Laparoscopic appendectomy. In: Fischer JE, editor. Mastery of surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1444-57
- Berger DH, Jaffe BM. The appendix. In: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 784-99
- Figueiredo FA. Apendicite aguda. In: Cavazzolla LT, Silva RS, Bregeiron R, Menegotto R, Figueiredo F, organizadores. Condutas em cirurgia geral. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 192-8.
- Li X, Zhang J, Sang L, Zhang W, Chu Z, Li X, et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy - a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol. 2010;10:129.
- Lowry SF, Hong JJ. Appendicitis and appendiceal abscess In: Fischer JE, editor. Mastery of surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1430-43.
- Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD001546.
- Silveira L. Apendicite aguda In: Rohde L, organizador. Rotinas em cirurgia digestiva. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 425-30
- Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. World J Surg. 2010;34(2):199-209.
- Wakeley CPG. Some notes on 120 cases of acute app. 1919;194(5024):1059-116.

Diverticulose e diverticulite

Franciele Debortoli

Raquel Scherer de Fraga

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 60 anos, operário da construção civil, procura auxílio médico no serviço de emergência com ocorrências de dor abdominal, há dois dias, difusa, associada a vômitos e febre. O paciente relata apresentar constipação crônica e colonoscopia há cinco anos com divertículos de colo sigmoide. Ao realizar exame, verifica-se abdome distendido, doloroso à palpação difusa, principalmente no quadrante inferior esquerdo, com dor à descompressão brusca desse local. Os exames laboratoriais evidenciam leucocitose com desvio à esquerda. No raio X de abdome agudo, não há pneumoperitônio. Na tomografia computadorizada, de abdome, observa-se espessamento das paredes de colo sigmoide.

DEFINIÇÃO

A doença diverticular do colo é caracterizada por hérnias na parede colônica em locais de penetração vascular (Fig. 49.1). Ela é uma doença comum em países desenvolvidos e há um aumento de sua prevalência com a idade do paciente.

Diverticulose é o termo utilizado para descrever divertículos sem inflamação. Já a diverticulite ocorre quando há inflamação de um ou mais divertículos.

EPIDEMIOLOGIA

Nas últimas décadas, tem-se notado um aumento no número de pacientes com divertículos de colo. A real incidência é difícil de ser estimada, mas estudos recentes apontam uma prevalência de 12 a 49%, sendo essas taxas mais elevadas conforme a idade do paciente. A ocorrência varia de 10%, em pacientes com menos de 40 anos, para 50 a 70% naqueles com 80 anos ou mais. A prevalência é semelhante entre indivíduos de ambos os sexos, com índices de sangramento diverticular maiores em homens e de obstrução mais significativa em mulheres. Dez a 25%

dos pacientes com diverticulose apresentarão quadro de diverticulite.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Os divertículos localizam-se paralelos às tênias, em locais de penetração das artérias que nutrem a mucosa do

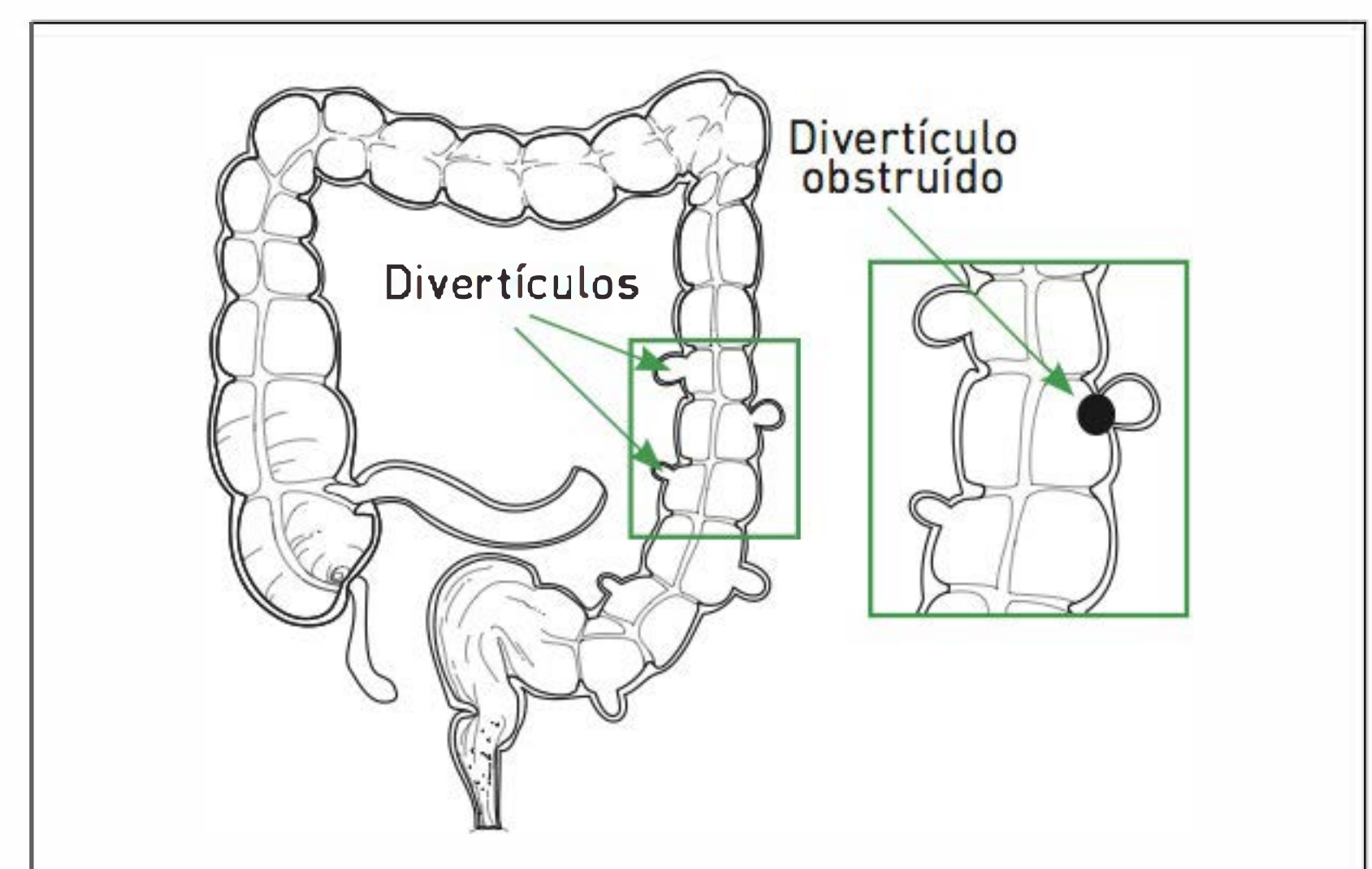


FIGURA 49.1
Divertículos de colo.

colo, onde ocorre fraqueza da parede. Eles afetam o colo sigmoide e descendente em mais de 90% dos pacientes. Podem variar de únicos a centenas, medindo entre 3 e 10 mm de diâmetro, mas podem alcançar mais de 2 cm.

PATOGÊNESE

A causa da doença diverticular ainda não foi completamente estabelecida. A patogênese envolve três grandes fatores: anormalidades estruturais do colo, relacionadas a alterações na composição da parede, como o colágeno e a elastina; alterações da motilidade intestinal, causando um aumento da pressão intraluminal; e dieta pobre em fibras.

DIVERTICULOSE

A diverticulose é diagnosticada devido à presença de um ou mais divertículos na parede do colo.

■ Sinais e sintomas

A maioria dos pacientes (75 a 80%) com diagnóstico acidental de diverticulose permanecem assintomáticos. Essa doença é caracterizada por dor abdominal inespecífica no abdome inferior sem evidências de processo inflamatório. A dor é em cólica, piorando com a alimentação, mas tem significativa melhora após evacuação ou eliminação de flatos. Os pacientes podem apresentar outros sintomas associados, como distensão abdominal e constipação. O exame físico frequentemente é normal, podendo alguns pacientes relatarem dor leve à palpação do quadrante inferior esquerdo do abdome.

■ Diagnóstico

O enema opaco foi considerado durante anos como o exame-padrão para o diagnóstico de diverticulose. Ele evidencia informações, como o número e a localização dos divertículos, mas não as lesões associadas. Hoje, o exame recomendado para esses pacientes é a colonoscopia, que deve ser realizada rotineiramente em todos os pacientes que apresentam doença sintomática, com o intuito de excluir lesões relacionadas à neoplasia. A colonoscopia é um método seguro, sendo limitada nos casos de espasmo ou estreitamento luminal.

■ Tratamento

Estudos mostram-se conflitantes no que se refere ao aumento da ingestão de fibras, observando uma melhora sintomática em pacientes com diverticulose, não sendo evidenciada, no entanto, a regressão dos divertículos. Não

existem dados que comprovem a necessidade de exclusão de sementes da dieta.

Não há benefício com o uso de antiespasmódicos ou anticolinérgicos, também não existindo justificativa para a administração de analgésicos narcóticos e antibióticos em casos de doença diverticular não complicada. Tratamentos alternativos, como mesalazina e probióticos, têm sido recentemente propostos, mas nenhuma conclusão definitiva pode ser realizada até que grandes ensaios randomizados controlados por placebo estejam disponíveis.

DIVERTICULITE

A diverticulite é a inflamação e/ou a infecção dos divertículos, sendo a complicação clínica mais comum nessa doença.

Fisiopatologicamente, como a diverticulite é desencadeada?

Os divertículos podem tornar-se agudamente inflamados por meio de fezes impactadas, causando obstrução do lúmen, com consequente ulceração da mucosa. Eles podem desenvolver perfuração microscópica, que são bem localizadas, contidas por gordura pericólica e mesentério, resultando em pequenos abscessos pericólicos. Quando a perfuração é macroscópica, o abscesso é mais extenso, com formação de grande massa inflamatória, podendo desenvolver fistulização.

■ Sinais e sintomas

As manifestações variam de acordo com a extensão da doença. Na maioria dos casos, os pacientes relatam constipação e dor no quadrante inferior esquerdo do abdome. É importante ressaltar que dor no abdome direito não descarta o diagnóstico de diverticulite, podendo ser encontrada na presença de colo sigmoide redundante, bem como de divertículos no colo direito (mais prevalentes na população asiática). Outros sintomas associados são náuseas, vômitos e diarreia. A hematoquezia é rara e deve sugerir outros diagnósticos.

Em relação ao exame físico, o paciente apresenta-se com dor à palpação do quadrante inferior esquerdo, defesa à palpação, podendo apresentar massa palpável. Os ruídos intestinais estão diminuídos, podendo ser normais no início da doença ou aumentados nos casos de obstrução colônica. A febre é um sintoma comum, assim como a leucocitose.

As consequências da diverticulite podem ser mais graves em pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles

que realizaram transplante de órgãos, com infecção pelo vírus HIV ou em uso crônico de corticoides.

■ Diagnóstico

O diagnóstico da doença tem como base a história clínica e o exame físico do paciente, devendo ser instituído, nesses casos, o tratamento empírico. Os exames laboratoriais e de imagem são utilizados para a confirmação do diagnóstico ou para a exclusão de outras causas com sintomas semelhantes. A investigação complementar é reservada para os pacientes com diagnóstico incerto, pouca resposta ao tratamento empírico ou em casos de suspeita de complicações.

O diagnóstico diferencial é realizado com apendicite aguda, doença de Crohn, neoplasias de colo, colite isquêmica e pseudomembranosa e doenças ginecológicas.

Raio X

O raio X de abdome agudo deve ser feito nos pacientes com dor abdominal significativa para detecção de pneumoperitônio relacionado à macroperfuração. Em 30 a 50% dos pacientes com diverticulite aguda, o raio X de abdome evidencia alterações, como íleo, e sinais de dilatação ou obstrução intestinal.

Tomografia computadorizada (TC)

A TC de abdome com contraste venoso, oral e retal é o teste de escolha para confirmação de uma suspeita de diverticulite. O achado de infiltração da gordura pericólica é diagnóstico, bem como o espessamento da parede do colo e a formação de abscessos. Em pacientes com doença leve ou naqueles em que o diagnóstico é simples, a TC não é necessária.

Enema contrastado do colo

O enema opaco foi o teste padrão-ouro no diagnóstico de diverticulite e suas complicações durante anos, não sendo mais utilizado devido ao risco de extravasamento de contraste nos casos de perfuração.

Ultrassonografia

A ultrassonografia é raramente utilizada no diagnóstico da doença, mas tem seu papel na exclusão de doença ovariana em mulheres.

Exame endoscópico

A colonoscopia deve ser evitada para avaliação inicial dos pacientes com diverticulite aguda devido ao risco de perfuração. A retossigmoidoscopia com insuflação mínima é útil para exclusão de outros diagnósticos, como doença inflamatória intestinal, carcinoma ou colite isquêmica. A colonoscopia deve ser realizada de seis a oito semanas após a resolução do quadro para avaliação dos diagnósticos coexistentes, especialmente neoplasias.

Classificação de gravidade

A gravidade do quadro de diverticulite é classificada de acordo com os critérios de Hinchey (Tab. 49.1). A mortalidade é menor do que 5% nos pacientes em estágio I ou II, aproximadamente 13% para os que estão em estágio III e 45% no estágio IV.

■ Tratamento

Primeiramente, deve-se decidir sobre a necessidade de hospitalização. É preciso analisar a capacidade de ingesta por via oral, a gravidade da doença, as comorbidades e o suporte familiar. Pacientes com sintomas leves, sem sinais de peritonite e boa ingesta oral são candidatos a tratamento ambulatorial.

Em casos de pacientes com diverticulite complicada, ou aqueles não complicados, mas que são idosos, imunodeprimidos, com comorbidades graves, febre alta e leucocitose, a hospitalização é obrigatória.

Tratamento ambulatorial. Consiste em dieta líquida clara e uso de antibióticos de amplo espectro contra anaeróbios e gram-negativos, principalmente *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis* (Tab. 49.2). Os pacientes apresentam melhora do quadro em 48 a 72 horas, quando a dieta deve passar a ser branda. O tratamento antibiótico deve ser mantido por 7 a 10 dias. Nos pacientes em que ocorre piora da dor, febre e incapacidade de manter dieta via oral, a hospitalização é indicada.

Tratamento hospitalar. Os pacientes com critérios que indiquem a necessidade de hospitalização devem permanecer sem receber nada por via oral (NPO) e deve ser iniciada infusão de líquidos intravenosos. Deve-se corrigir os distúrbios eletrolíticos e iniciar a administração de antibióticos de amplo espectro por via intravenosa (com cobertura para anaeróbios e gram-negativos) (Tab. 49.2). A melhora clínica é observada em 48 a 72 horas, e deve-se iniciar dieta progressiva.

TABELA 49.1 Classificação de Hinchey

Estágio	Grau de perfuração	Mortalidade (%)
I	Abscesso pericólico confinado	< 5%
II	Grande abscesso que se estende para a pelve	< 5%
III	Ruptura de abscesso pélvico ou pericólico com peritonite generalizada	13%
IV	Peritonite fecal por perfuração livre	43%

TABELA 49.2 Tratamento antibiótico para pacientes com diagnóstico de diverticulite

Tratamento ambulatorial	Tratamento hospitalar
Amoxicilina + clavulanato via oral	Metronidazol ou clindamicina + aminoglicosídeos (gentamicina ou tobramicina) intravenosos
Sulfametoxazol + trimetoprima + metronidazol via oral	Aztreonam intravenoso
Quinolona + metronidazol via oral	Cefalosporina de 3ª geração (ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima) intravenosa
	Cefalosporina de 2ª geração (cefotitina, cefotetam) intravenosa
	Ampicilina + sulbactam intravenosa

Fonte: Salzman e Lillie.¹

Nos pacientes que não apresentarem melhora, deve-se suspeitar e investigar complicações. A maioria dos pacientes hospitalizados por diverticulite aguda respondem ao tratamento conservador, mas 15 a 30% necessitam de intervenção cirúrgica.

A avaliação cirúrgica é necessária quando os pacientes não respondem ao tratamento clínico, apresentam recidivas frequentes, formação de abscesso e fístulas, sinais de obstrução e perfuração livre.

■ Complicações

Entre as complicações, estão abscesso, fístulas, obstrução intestinal e perfuração livre, que requerem tratamento cirúrgico.

Abscessos. Deve haver suspeita de abscesso nos casos de melhora clínica lenta, com febre e leucocitose persistente (mesmo na instituição de tratamento antibiótico por via intravenosa) ou presença de massa dolorosa no exame físico. Nesses casos, a TC é o melhor exame para o diagnóstico definitivo do abscesso e sua evolução, permitindo também a drenagem percutânea guiada. Nos abscessos pequenos pericólicos, o manejo pode ser conservador. Quando houver necessidade de tratamento cirúrgico, a ressecção em bloco com anastomose primária pode ser realizada.

Fístulas. Quando um abscesso se estende ou rompe para órgãos adjacentes, podem ocorrer fístulas, sendo a

colovesical a mais comum (65% dos casos). As fístulas têm uma predominância de 2:1 em indivíduos do sexo masculino, atribuída pela proteção da bexiga pelo útero nas mulheres. Pneumatúria e fecalúria são sintomas comuns. Cistografia, cistoscopia e radiografia contrastada são úteis para o diagnóstico. A passagem de fezes pela vagina é patognomônica. O tratamento para as fístulas é cirúrgico com a ressecção e o fechamento destas.

Obstrução. A obstrução pode ser uma complicação aguda ou crônica da doença diverticular. Nos episódios de diverticulite aguda, pode ocorrer obstrução colônica parcial em decorrência do estreitamento luminal relacionado à inflamação pericólica e/ou compressão por abscesso. A ocorrência de obstrução completa é rara, podendo ocorrer íleo ou pseudo-obstrução.

Essas condições frequentemente melhoram com o tratamento clínico. Se a obstrução não melhorar, está indicada a intervenção cirúrgica. Episódios repetidos de diverticulite podem iniciar um processo de fibrose e estenose da parede do colo, podendo surgir um quadro de obstrução completa que requer tratamento cirúrgico.

Hemorragia. Os divertículos e as ectasias vasculares causam a maioria dos episódios de hemorragia digestiva baixa. Estudos recentes mostram que a etiologia mais comum, com 24 a 42% dos casos, é de origem diverticular. Existe uma associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e quadros de hemorragia diverticular. Pode haver hemorragia grave em 3 a 5% dos pacientes com diverticulose. O sangramento é de origem arterial, determinado pela ruptura dos vasos sanguíneos (*vasa recta*).

A apresentação clínica é de sangramento de início abrupto e indolor. Os pacientes podem apresentar dor leve no abdome superior com posterior urgência para defecar, com passagem de sangue vermelho ou acastanhado e coágulos. A hemorragia cessa espontaneamente em 70 a 80% dos pacientes.

O tratamento consiste em estabilização hemodinâmica com posterior exame endoscópico para descartar que a origem do sangramento seja no trato gastrintestinal alto. A sigmoidoscopia flexível é indicada no manejo inicial.

Se a etiologia não for encontrada, deve-se realizar outros exames, como angiografia e cintilografia. O tratamento cirúrgico é indicado para pacientes em que o tratamento clínico, endoscópico e angiográfico falhou.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso clínico do paciente em questão é típico de diverticulite não complicada.

Foi prescrita antibioticoterapia oral, com ciprofloxacina e metronidazol por 14 dias. O paciente apresentou melhora clínica.

Foi solicitada colonoscopia para ser realizada em 60 dias, com o objetivo de descartar doenças associadas.

REFERÊNCIA

1. Salzman H, Lillie D. Diverticular disease: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2005;72(7):1229-34.

LEITURAS RECOMENDADAS

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. N Engl J Med. 2007;357(20):2057-66.

Matrana MR, Margolin DA. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. Clin Colon Rectal Surg. 2009;22(3):141-6.

Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1999;94(11):3110-21.

Stollman NH, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. Lancet. 2004;363(9409):631-9.

Vermeulen J, van der Harst E, Lange JF. Pathophysiology and prevention of diverticulitis and perforation. Neth J Med. 2010;68(10):303-9.



HEMATOLOGIA *e* ONCOLOGIA

50.	Anemias	357
	Jordana de Fraga Guimarães	
51.	Neutropenia	371
	Bárbara Barros	
52.	Hemocromatose	374
	Denise Lehueur	
53.	Trombocitopenia	380
	Denise Lehueur	
54.	Coagulação: distúrbios hemorrágicos	388
	Jordana de Fraga Guimarães	
55.	Coagulação: trombose arterial e venosa	399
	Denise Lehueur	
56.	Porfirias	407
	Denise Lehueur	
57.	Síndromes mielodisplásicas	415
	Jordana de Fraga Guimarães	
58.	Neoplasias mieloides	419
	Denise Lehueur	
59.	Distúrbios dos plasmócitos	428
	Fabiola M. Feitosa Ruivo, Jordana de Fraga Guimarães	
60.	Neoplasias linfoides	434
	Denise Lehueur	
61.	Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin	441
	Fabíola M. Feitosa Ruivo	
62.	Câncer de colo e reto	446
	Gabriel Marques dos Anjos	
63.	Câncer de pâncreas	449
	Alessandro Bersch Osvaldt, André Alves Valiati	
64.	Câncer de pulmão	455
	Gabriel Marques dos Anjos	

Anemias

Jordana de Fraga Guimarães

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 30 anos, negra, procura auxílio médico no serviço de emergência devido a fadiga e dispneia progressiva na realização de esforços, com início há dois meses. A paciente afirma não apresentar dor de peito, ortopneia, dispneia paroxística noturna e/ou edema de membros inferiores, tosse produtiva e/ou qualquer história de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. Durante a revisão de sistemas, ela relata menorragia por aproximadamente três meses. A partir de investigação preliminar, verificam-se eritrócitos de $2 \text{ M}/\mu\text{L}$, hemoglobina de 5 g/dL , volume corpuscular médio (VCM) de 50 fL , 204 plaquetas, leucócitos de $6 \text{ M}/\mu\text{L}$, ferritina de 7 ng/mL , ferro sérico de $22 \mu\text{g/dL}$ e capacidade ferropéxica de $680 \mu\text{g/dL}$.

INTRODUÇÃO

O termo anemia refere-se à redução dos níveis de hemoglobina no sangue. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define os seguintes valores para caracterizar anemia: hemoglobina de menos de 12 g/dL em mulheres e menos de 13 g/dL em homens. O mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento das anemias é a produção deficiente de hemácias ou o aumento da destruição dessas células (Quadro 50.1).

Antes da abordagem isolada de cada uma das anemias, é apresentada uma breve revisão dos principais parâmetros de hemograma e exames laboratoriais utilizados para avaliação. Os valores de normalidade para eles encontram-se no Quadro 50.1.

- Hemoglobina: indica a gravidade da anemia. Atualmente, com os equipamentos automatizados, proporciona mais fidedignidade do que o hematócrito para tal fim.
- VCM (volume corpuscular médio): é utilizado para classificar as anemias. Para uma melhor abordagem diagnóstica, as anemias podem ser classificadas de acordo com o resultado do VCM em **microcíticas**

($\text{VCM} < 80 \text{ fL}$), **normocíticas** (VCM entre 80 e 100 fL) e **macrocíticas** ($\text{VCM} > 100 \text{ fL}$) (ver Figs. 50.1, 50.3 e 50.4).

- HCM (hemoglobina corpuscular média) e CHCM (concentração hemoglobínica corpuscular média): são índices eritrocitários geralmente paralelos ao VCM.

QUADRO 50.1 Classificação das anemias de acordo com a fisiopatologia

Diminuição da produção (hipoproliferativas)

Deficiência de ferro, anemia de doença crônica, anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B_{12} ou ácido fólico), anemia aplásica, aplasia eritroide pura, infiltração da medula óssea (carcinoma, linfoma)

Aumento da destruição

Perda aguda de sangue, hemólise intrínseca (esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, anemia falciforme, talassemia, hemoglobina instável, deficiência de piruvatoquinase, deficiência de G6PD), hemólise extrínseca (crioaglutininas, autoimune, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, prótese valvar mecânica, hiperesplenismo)

QUADRO 50.2 Exames para avaliação das anemias

Contagem de eritrócitos

Eritrócitos	♀ 4-5,3 M/ μ L	♂ 4,5-6 M/ μ L
Hemoglobina	♀ 11-15,5 g/dL	♂ 12-18 g/dL
Hematócrito	♀ 38-48%	♂ 40-54%
Reticulócitos	25-100.000/ μ L ou 0,5-1,5 %	

Índices eritrocitários

VCM	82-98 fL
HCM	27-33 pg
CHCM	31-35%
RDW	11-15%

Exames laboratoriais

Ferritina sérica	♀ 20-150 ng/mL	♂ 30-200 ng/mL
Ferro sérico	♀ 50-170 μ g/dL	♂ 65-175 μ g/dL
Capacidade ferropéxica	250-400 μ g/dL	
Saturação de transferrina (razão ferro sérico/capacidade ferropéxica)	25-50%	

- RDW (*red distribution width*): determina o coeficiente de variação do VCM, avaliação objetiva da heterogeneidade das hemácias em relação ao seu tamanho (anisocitose). Valores acima de 14,6% são considerados elevados.
- Contagem de reticulócitos: evidencia a capacidade regenerativa da medula. Valores inferiores a 2% ou contagem absoluta de menos de 50.000/mm³ indicam incapacidade da medula para responder ao estímulo anêmico. Os valores também proporcionam a verificação de adequada função medular.
- Microscopia: no esfregaço do sangue periférico, é possível identificar diversas formas eritrocitárias e inclusões nessas células, as quais fornecem importantes indícios no diagnóstico da anemia (Tab. 50.1).

Metabolismo do ferro: a diferença entre transferrina, ferritina e hemossiderina

O ferro é um elemento essencial para a função de todas as células do organismo. A sua principal função é transportar o O₂ (como porção heme da hemoglobina). A única fonte de ferro para um indivíduo saudável é a dieta alimentar. O ferro é absorvido no jejuno, um processo facilitado pela acidez estomacal. O transporte por meio da membrana é realizado pelo transportador 1 de metal divalente (DMT1). A partir da célula intestinal, o ferro liga-se à **transferrina**, a

proteína responsável pelo seu transporte no plasma e que é produzida no fígado, pois, quando livre, é altamente tóxico. Em estados de deficiência de ferro, o fígado reage com um aumento da síntese dessa proteína. Geralmente, a transferrina encontra-se saturada, ou seja, ligada ao ferro, em 20 a 33%. Em casos de anemias com deficiência relativa ou absoluta de ferro, a **saturação da transferrina** apresenta-se diminuída porque há menos ferro para realizar a ligação com essa proteína.

Esse complexo transferrina-ferro circula até haver interação com receptores de transferrina, estando estes presentes em maior número nas células eritroides da medula óssea. Nessas células, o complexo é fagocitado e processado, e o ferro torna-se disponível para a síntese do heme, a transferrina retorna para a circulação, e os receptores novamente se acoplam à membrana plasmática. Dentro das células eritroides e de outras células de depósito, o excesso de ferro que não é utilizado imediatamente para a síntese de heme é armazenado na forma de **ferritina**. Outra proteína de depósito é a **hemossiderina**, que, ao contrário da ferritina, libera o ferro lentamente. Os órgãos de depósito de ferro são o fígado, o baço e a medula óssea. A produção eritrocitária é diretamente regulada pela eritropoietina. Esta é um hormônio produzido pelo rim em resposta à pressão parcial de O₂ no sangue. As hemácias jovens lançadas na circulação contêm RNA e, por isso, são chamadas de reticulócitos. Após um dia, elas perdem o RNA e tornam-se hemácias.

As hemácias apresentam uma meia-vida média de 120 dias. Após esse período, elas são consideradas senescentes pelo sistema reticuloendotelial do baço e sofrem fagocitose. O ferro é, então, reciclado e volta a circular com a transferrina no plasma até ser utilizado novamente pelas células eritroides da medula óssea. Não existe via excretora de ferro. As únicas formas de perder ferro são por meio de sangramento ou da perda de células epiteliais da pele e do intestino.

ANEMIAS MICROCÍTICAS (VCM < 80 FL)

■ Diagnóstico diferencial

- Deficiência de ferro
- Talassemias
- Anemia sideroblástica
- Anemia da doença crônica
- Hemoglobinopatias (S, C, D, E)
- Toxicidade pelo alumínio

TABELA 50.1 Alterações na forma/inclusões eritrocitárias e seu significado

Alteração	Significado mais frequente
Esferócitos	Esferocitose hereditária, hemólise
Hemácias em gota ou dacriócitos (<i>teardrop cells</i>)	Anemia megaloblástica, fibrose medular
Hemácias em alvo ou leptócitos (<i>target cells</i>)	Hemoglobinopatias C e S, talassemia, hepatopatias, ferropenia, artefatos
Eritrócitos fragmentados: inclui queratócitos (<i>helmet cells</i> e <i>bite cells</i>) e esquizócitos	Colisão em zonas de fluxo turbulento, agressão química ou térmica (pedaços de eritrócitos)
Acantócitos	Hepatopatias, pós-esplenectomia, abetalipoproteinemia congênita
Macro Ovalócitos Eliptócitos	Anemia megaloblástica Anemia microcítica Eliptocitose hereditária Mielofibrose
Drepanócitos ou hemácias falciformes	Doença falciforme
Estomatócitos	Doença hepática, recém-nascidos
Corpos de Howell-Jolly	Asplenia funcional ou anatômica
Corpos de Heinz	Hemoglobinas instáveis, deficiências enzimáticas, estresse oxidativo
Pontilhado basófilo	Talassemia menor, intoxicação por chumbo, hemólise

Anemia ferropriva

Definição

A diminuição dos níveis de ferro no organismo é a deficiência nutricional mais comum em todo o mundo e a causa mais frequente de anemia. Entre as causas de anemia microcítica, a anemia ferropriva (ou ferropênica) é a de ocorrência mais prevalente. Esta somente se manifesta quando os estoques de ferro já foram esgotados, o que geralmente demora anos para ocorrer.

Anemia ferropriva

O teste de diminuição nos níveis séricos de ferritina é o mais sensível e específico para verificação de anemia ferropriva. Níveis menores do que 15 ng/mL são altamente específicos para diagnóstico de anemia

ferropriva. Entretanto, níveis normais não descartam a possibilidade de ferritina, pois a ferritina também é uma proteína de fase aguda. Entre as condições que aumentam a ferritina estão hepatopatias agudas e crônicas, alcoolismo, neoplasias, infecções, doenças inflamatórias e hipertireoidismo. Uma regra simples para estimar as reservas de ferro em estados que interferem na contagem é dividir o seu número por três.

Outras alterações laboratoriais que podem ser apresentadas em casos de anemia ferropriva são as seguintes: concentração de ferro sérico diminuída (< 40 µg/dL), saturação da transferrina diminuída, capacidade ferropéxica elevada.

O teste padrão-ouro para evidenciar deficiência de ferro é a coloração de Perls (azul de Prússia) em material aspirado de medula óssea, a qual possibilita verificar diminuição ou ausência nos estoques de ferro do organismo.

Epidemiologia

Aproximadamente 2% dos homens adultos e até 10% das mulheres apresentam anemia ferropriva. A deficiência de ferro, um estágio mais precoce, pode ocorrer ainda mais frequentemente. A probabilidade de que a deficiência de ferro seja a causa da anemia em uma mulher saudável é de 80 a 90%.

Etiologia

A deficiência de ferro desenvolve-se quando a exigência metabólica não é suprida pela absorção, devido a perda de ferro ou diminuição da absorção (Quadro 50.3). A principal causa dessa condição é a perda sanguínea. Em mulheres pré-menopausa, a causa mais comum é a perda por meio do sangramento menstrual; naquelas na pós-menopausa, o risco de doenças malignas do trato gastrointestinal como causa da anemia aumenta substancialmente.

Sinais e sintomas

Sintomas como pica (perversão do hábito alimentar, como geofagia, hábito de comer gelo) e sinais como queilite

QUADRO 50.3 Causas de deficiência de ferro

- Perda crônica de sangue (trato gastrointestinal e geniturinário, hemodiálise, doação de sangue, parasitose)
- Perda aguda de sangue (trauma, hematêmese, melena, hemoptise, menorrágia)
- Ingestão deficiente (p. ex., vegetarianismo)
- Aumento da demanda (gestação, lactação)
- Má absorção (gastrectomia, doença celíaca, gastrite atrófica, *bypass* gástrico)
- Hemólise intravascular (hemoglobinúria)

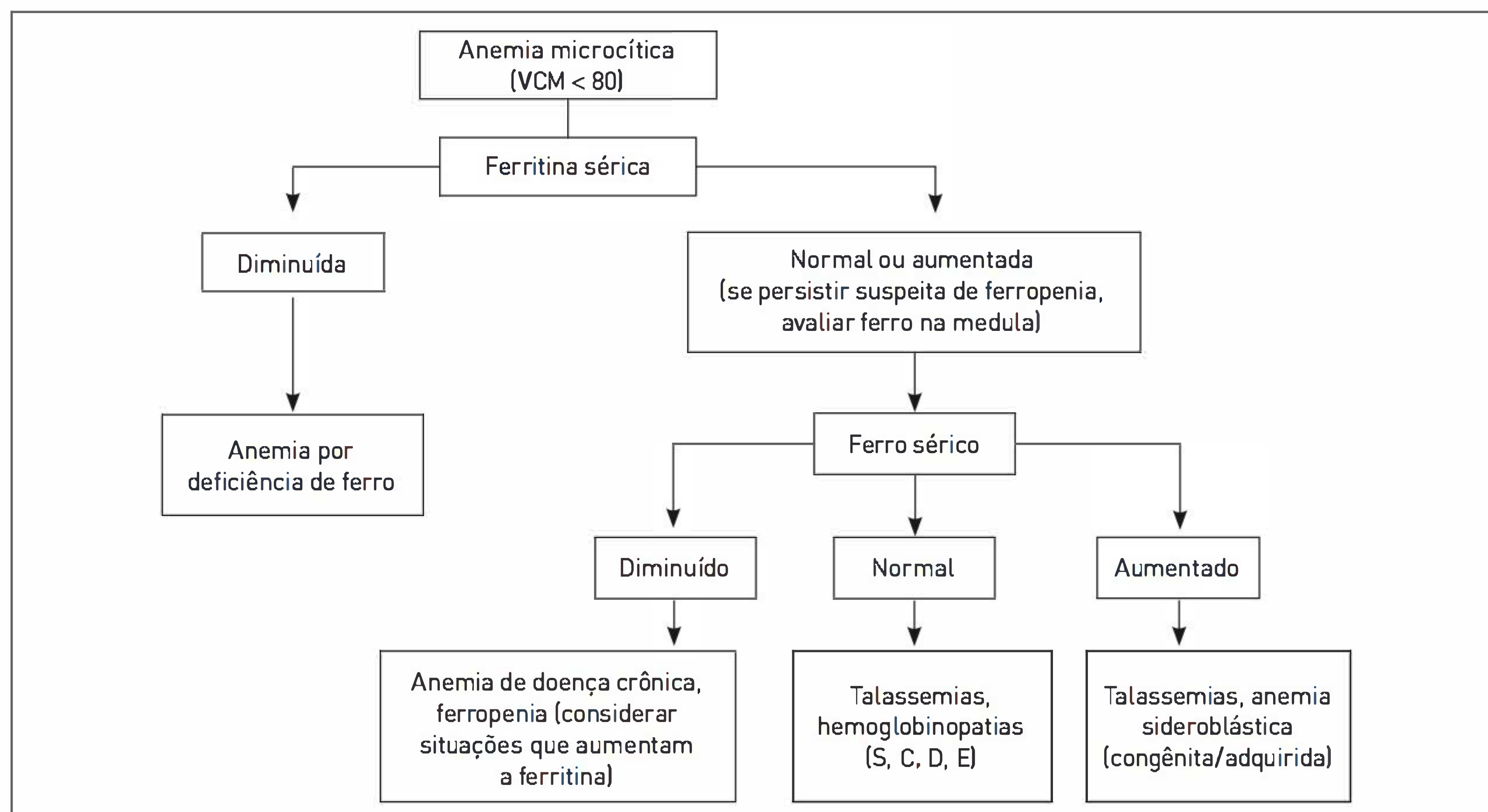


FIGURA 50.1

Classificação das anemias conforme VCM (anemia microcítica).

angular, esplenomegalia leve, atrofia de papilas linguais, glossite e alterações nas unhas, além dos próprios da anemia podem ocorrer.

Uma unidade de 300 mL de concentrado de hemácias promove o aumento de aproximadamente 1 g/dL na hemoglobina (Hb). Uma resposta não satisfatória, principalmente em pacientes críticos, requer investigação adicional para perda sanguínea (sangramento ou hemólise) em curso.

Tratamento

Em nível primário, justifica-se tratar crianças que apresentam história de alimentação inadequada e mulheres multiparas ou com hipermenorreia, com baixo risco para doenças graves, encaminhando para investigação os casos de falha terapêutica. Quando possível, a doença de base deve ser tratada. Para reposição das reservas de ferro, o sulfato ferroso (300 mg de sulfato ferroso contém 60 mg de ferro elementar), administrado oralmente, é a preparação menos dispendiosa e o tratamento de escolha para a deficiência de ferro. A dose que deve ser utilizada é de 150 a 200 mg de ferro elementar (2 a 4 cps/dia), preferencialmente em horário afastado das refeições. Com essa

conduta, os níveis de hemoglobina começam a aumentar por volta do quinto dia. Deve haver um aumento de pelo menos 1 g/dL nas primeiras duas a três semanas de tratamento. Após correção da hemoglobina, deve-se manter o tratamento por quatro a seis meses para reposição das reservas de ferro. Ácidos elevam a absorção, mas produtos como chá, café, cereais, leite, ovo e medicamentos que diminuem a acidez estomacal (inibidores H₂, inibidores da bomba de prótons e antiácidos) reduzem a sua absorção. Os principais efeitos adversos são desconforto abdominal, náusea/vômito, diarreia e constipação. Havendo esses efeitos, reduzir a dose e/ou administrar junto com as refeições. Em caso de constipação, a troca da preparação oral para líquida (5 mL contém 44 mEq de ferro elementar) pode aliviar esse sintoma. Caso não tenha sido resolvida a causa do sangramento, pode ser necessário tratamento de manutenção. O ferro parenteral (IV ou IM) é feito com ferro dextrano. Esse deve ser utilizado restritamente em casos de intolerância (após tentativa de redução de dose, administração com as refeições e formas alternativas, como ferro quelato ou sacarato) ou má absorção, devido ao risco de choque anafilático com probabilidade de ocorrência de 1%. A transfusão com concentrado de hemácias deve ser considerada para pacientes com hemoglobina entre 7 a 8 g/dL, de acordo com a perda sanguínea, doença cardiopulmonar subjacente ou estado clínico.

Anemia sideroblástica

Definição

As anemias sideroblásticas compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios em que a síntese da hemoglobina está reduzida devido à dificuldade de incorporar o heme à protoporfirina para formar hemoglobina.

Epidemiologia e etiologia

Entre as possíveis causas para essa anemia, estão as formas congênitas e as adquiridas, sendo essas últimas as que ocorrem mais comumente devido à administração de certas drogas, como isoniazida, pirazinamida e cloranfenicol.

Sinais e sintomas

Não há sintomas específicos para anemia sideroblástica além dos da anemia.

Diagnóstico

Embora, na maioria das vezes, este tipo de anemia apresente normocitose ou até mesmo macrocitose, também pode haver hipocromia e microcitose grave, principalmente nas formas congênitas. O diagnóstico dessa anemia é confirmado pela existência de sideroblastos em anel no aspirado de medula óssea, observados com a coloração azul da Prússia. A medula encontra-se expandida com hiperplasia eritroide, mas esta é ineficaz, uma vez que não resulta em um aumento de reticulócitos no sangue periférico. Podem existir duas populações dimórficas de hemácias na periferia: uma normal e outra hipocrômica. Outras alterações laboratoriais apresentadas são níveis de ferro sérico e ferritina elevados, saturação de transferrina alta e capacidade ferropéxica (CFP) baixa. Há uma sobrecarga de ferro, principalmente nas mitocôndrias, pois a reabsorção desse elemento está inapropriadamente aumentada, podendo acarretar quadro de hemossiderose.

Tratamento

Não há um tratamento específico para essa anemia, e os pacientes não respondem à administração de eritropoietina exógena; por isso, em casos graves, deve ser considerada a transfusão com concentrado de hemácias. A reposição de ferro pode piorar o quadro ao aumentar os estoques de ferro.

Talassemias

Definição

As talassemias são distúrbios hereditários que se caracterizam pela redução da síntese de cadeias de globina (alfa ou beta), causando, concomitantemente, a redução da síntese de hemoglobina, sendo, por isso, considerada uma anemia hipoproliferativa.

Durante as diversas etapas do desenvolvimento, são produzidas hemoglobinas diferentes. Cada uma delas consiste em um tetrâmero (2 dímeros) de cadeias de globina. Um adulto normal apresenta predominantemente hemoglobina do tipo A (98%), a qual é formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($\alpha_2\beta_2$). Cada gene da alfa globina produz metade da quantidade de globina produzida por cada gene da beta globina. Os dois genes da beta globina produzem duas cadeias, cada uma com um heme próprio, para formar um dos dímeros. Já os quatro genes da alfa globina produzem duas cadeias de globinas adicionais, cada uma com um heme próprio também, para formar o dímero restante. Os dois dímeros combinam-se, então, gerando a molécula da hemoglobina. Outras cadeias incluem os tipos delta e gama, as quais constituem as hemoglobinas A2 ($\alpha_2\delta_2$), que representam 1 a 2% das hemoglobinas no adulto, e F ($\alpha_2\gamma_2$), que é a principal hemoglobina na vida intrauterina, representando menos de 1% das hemoglobinas no adulto (Fig. 50.2).

Alfatalessemias

As alfatalessemias são caracterizadas pela deleção de um ou mais dos quatro genes existentes no cromossomo 16, responsáveis pela produção da cadeia alfa. Como há essa cadeia de globina em todos os tipos de hemoglobina, não ocorre alteração na proporção de distribuição entre os tipos de hemoglobina A, A2 e F. Indivíduos normais apresentam as quatro cópias dos genes para a cadeia alfa. Havendo três cópias, os indivíduos são denominados **carreadores silenciosos**, sendo uma condição assintomática e um pouco mais frequente em negros. Existindo duas cópias apenas, o paciente apresenta **traço talassêmico** (um tipo de talassemia menor). Esse indivíduo é saudável, e o único dado para que se deve atentar é uma anemia leve microcítica. Quando há apenas um gene, o paciente evidencia **hemoglobinopatia H**, um quadro

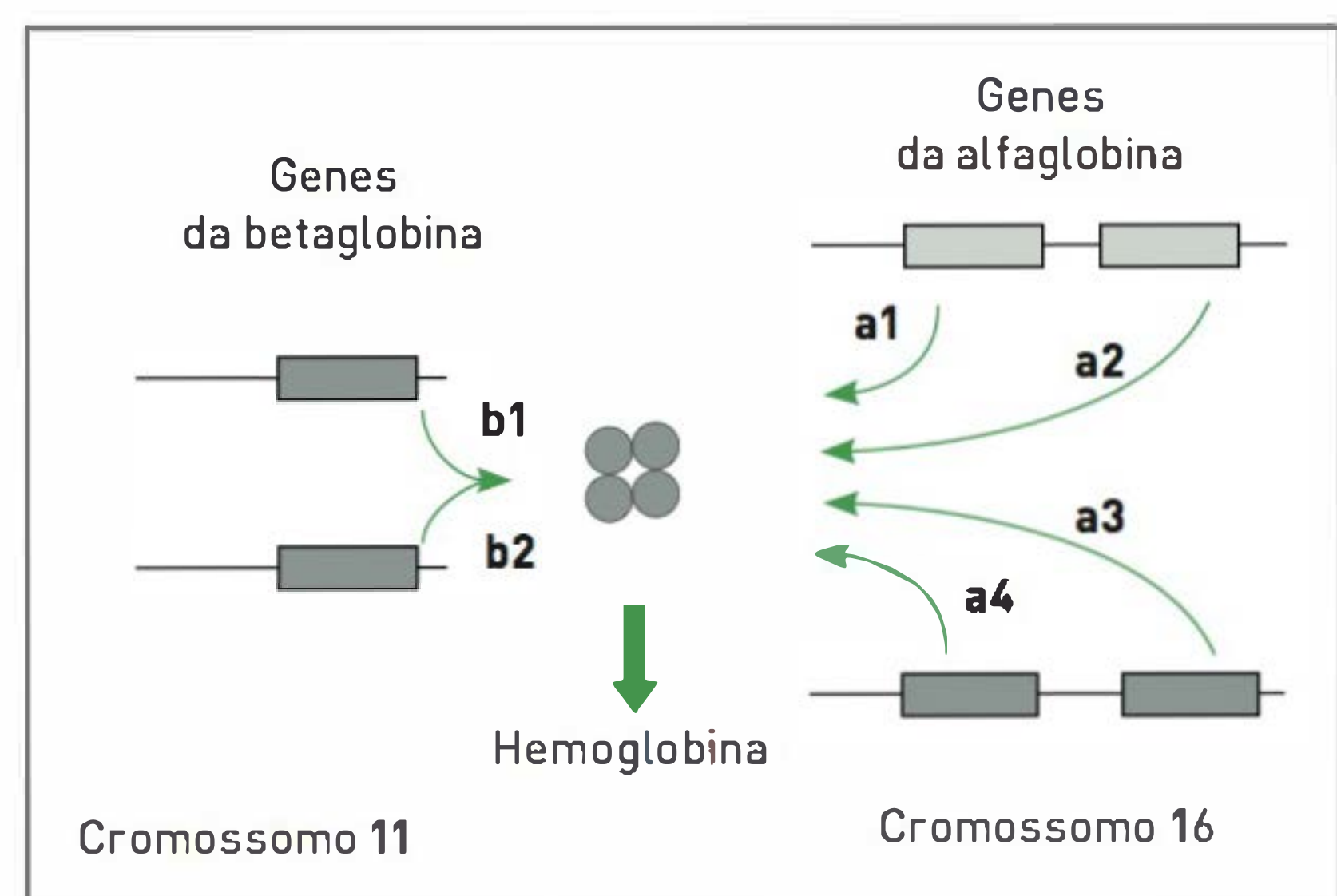


FIGURA 50.2

Representação da síntese de cadeias de hemoglobina.

com gravidade variável (talassemia menor/intermediária). Nesses pacientes, podem ocorrer hemólise, pois corpúsculos com excesso das cadeias beta são reconhecidos no baço, principalmente em situações de estresse, como nas infecções. Caso os quatro genes da cadeia alfa inexistam, desenvolve-se o quadro de *hidropisia fetal* com asfixia intrauterina e morte fetal (Tab. 50.2).

TABELA 50.2 Classificação das alfatalassemias		
Definição	Genes α	Genótipo
Normal	4 genes α funcionantes	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
Carregador	1 deleção	$-\alpha/\alpha\alpha$
Traço talassêmico	2 deleções	$--/\alpha\alpha$
Hemoglobinopatia H	3 deleções	$--/-\alpha$
Hemoglobina Barts – hidropisia fetal	4 deleções	$--/--$

Betatalassemias

As betatalassemias são causadas por diversos tipos de mutações nos genes responsáveis pela produção dessa cadeia, localizados no cromossomo 11. O resultado dessas mutações é a diminuição da síntese de cadeias beta. Defeitos que ocasionam ausência dessa cadeia são denominados β^0 , enquanto os que reduzem a síntese, β^+ . Ao contrário das alfatalassemias, há um aumento da proporção de hemoglobina A2 e F comparada à da hemoglobina A, já que as cadeias delta e gama substituem a cadeia beta ausente. Indivíduos homozigóticos (β^+ , β^+ ou β^0 , β^0) apresentam *betatalassemia maior*, um quadro que se caracteriza clinicamente por baixa estatura, deformidades ósseas, fraturas patológicas, cálculos biliares, hepatoesplenomegalia e icterícia. Fisiopatologicamente, a medula óssea encontra-se expandida com hiperplasia dos precursores eritroides; entretanto, essa eritropoiese é ineficaz. Há também hemólise no baço, que reconhece as hemácias com os corpúsculos de inclusão formados pelo precipitado de cadeias alfa em excesso. A realização de transfusões sanguíneas de repetição aumentam a sobrevida desses pacientes, mas a sobrecarga de ferro e a consequente hemocromatose causam insuficiência cardíaca e óbito aproximadamente entre 20 a 30 anos de idade. A desferoxamina é um agente quelante do ferro utilizado para o controle desses casos. Os pacientes com betatalassemia intermediária apresentam um fenótipo mais leve e podem não necessitar de transfusão para viver. Indivíduos heterozigóticos (β^+ , β ou β^0 , β) são considerados *betatalassêmicos menor* e não apresentam manifestações clínicas, exceto uma leve anemia microcítica.

ANEMIAS NORMOCÍTICAS (VCM 80 A 100 FL)

■ Diagnóstico diferencial

- Anemia por doença crônica
- Anemia da doença renal crônica
- Hemólise
- Perda sanguínea aguda
- Anemia aplásica
- Aplasia eritroide pura
- Endocrinopatias
- Infiltração da medula óssea

Anemia de doença crônica

Definição

Essa anemia é a segunda mais comum e manifesta-se um a dois meses após o início de doenças que ativam o sistema imunológico/inflamatório. É comum a associação da anemia de doença crônica à anemia ferropriva, e o diagnóstico diferencial entre elas pode ser problemático.

Etiologia

São etiologias dessa anemia infecções crônicas (p. ex., tuberculose, endocardite, osteomielite, Aids, etc.), neoplasias, doenças reumáticas inflamatórias (p. ex., artrites reumatóides, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, vasculite, doença inflamatória intestinal), doença hepática crônica, insuficiência cardíaca congestiva, trauma grave, diabetes melito.

Patogênese

Em caso de anemia de doença crônica, há uma diminuição da produção de hemácias pela medula óssea, ao mesmo tempo em que a meia-vida dessas células está reduzida. Os mecanismos que ocorrem são diversos: deficiência absoluta ou relativa de eritropoietina e bloqueio da absorção e utilização de ferro (acúmulo no sistema reticuloendotelial). As citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF-alfa e IF-gama) produzidas pelos macrófagos e os linfócitos ativados são os responsáveis por essas alterações no metabolismo do ferro. Uma proteína de fase aguda recentemente identificada, a hepcidina, produzida no fígado, bloqueia a absorção de ferro no intestino e impede a liberação do ferro pelos macrófagos para o consumo na eritropoiese, induzindo um estado de hipoferremia.

Alterações no hemograma em caso de anemia de doença crônica
Essa anemia geralmente não é grave (Hb 10-11 g/dL), com VCM normal (normocítica) ou baixo (mi-

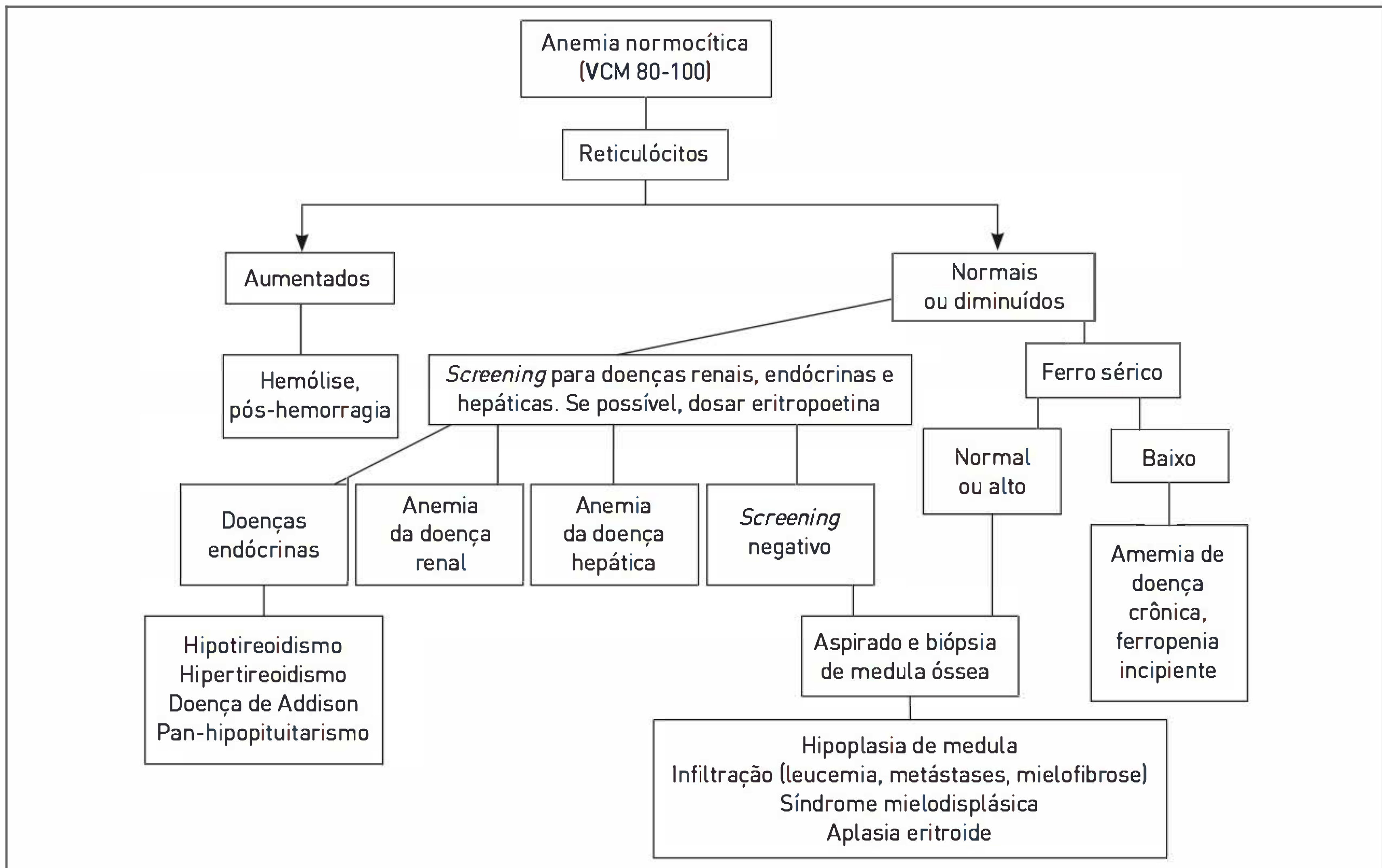


FIGURA 50.3

Classificação das anemias conforme VCM (anemia normocítica).

crocítica). Ela é considerada hipoproliferativa, pois os reticulócitos estão diminuídos ou normais, e o RDW apresenta-se normal ou um pouco diminuído.

Alterações laboratoriais

Os níveis de ferro sérico estão baixos, e os da ferritina podem estar normais ou elevados. A saturação de transferrina, em geral, está normal ou diminuída, e a capacidade ferropéxica é baixa. A dosagem de outras proteínas de fase aguda, como velocidade de sedimentação globular, fibrinogênio plasmático e proteína C-reativa, encontra-se elevada. No exame da medula, os macrófagos apresentam-se com uma quantidade normal ou elevada de ferro.

Tratamento

O tratamento dessa anemia é direcionado à causa básica. Se a anemia tiver uma influência negativa em diversos desfechos associados às doenças, é importante o seu adequado manejo. As indicações para a utilização de eritropoietina são anemia nas seguintes condições: doença renal em estágio final, malignidades não mieloides em quimioterapia e Aids. Alguns pacientes podem responder

a altas doses de eritropoietina exógena, especialmente os que apresentam níveis séricos de eritropoietina menores do que 500 um/mL, e à reposição de ferro. A administração de ferro para pacientes com Anemia de doença crônica (ADC) é contestada, mas deve ser utilizada quando houver deficiência e uma resposta insatisfatória à eritropoietina exógena devido à deficiência funcional de ferro. A resposta é avaliada pelo aumento de, pelo menos, 1 g/dL nos níveis de hemoglobina nas primeiras duas a quatro semanas de tratamento. Para evitar os efeitos adversos da eritropoietina, como hipertensão arterial sistêmica, devem-se manter os níveis de hemoglobina menores do que 12 g/dL. O objetivo é manter a saturação de transferrina acima de 20% e a ferritina acima de 100 ng/dL.

Anemia da doença renal crônica

Definição

A anemia da doença renal crônica (DRC) pode ser observada quando os valores da filtração glomerular apresentam-se inferiores a 70 mL/min e 50 mL/min em homens e mulheres, respectivamente, e agrava-se paralelamente à redução desse marcador de função renal. Por isso, essa anemia ocorre mais frequentemente nos estágios avançados da DRC.

Epidemiologia

A anemia é um fator de risco modificável para doença cardiovascular. Além disso, alguns estudos indicam que a anemia parece ser um fator de risco independente para a progressão da DRC. Os possíveis mecanismos pelos quais a anemia pode piorar a função renal parecem estar relacionados à hipoxia e ao aumento do estresse oxidativo no tecido renal.

Alterações no hemograma em caso de anemia da doença renal crônica

A anemia geralmente é grave ($Hb < 10$ g/dL), com valores de VCM normais (normocítica). Ela é considerada hipoproliferativa, pois os reticulócitos estão diminuídos ou normais. O RDW é normal ou um pouco diminuído.

Alterações laboratoriais

A dosagem de ferro sérico é baixo, e a de ferritina pode estar normal ou elevada. A saturação de transferrina geralmente está diminuída, e a capacidade ferropéxica é baixa.

Patogênese

A principal causa de anemia em caso de DRC é a diminuição de produção de poietina pelos fibroblastos peritubulares do córtex renal. Outros fatores também podem contribuir para a ocorrência de anemia nessa população, tais como deficiência de ferro, perdas sanguíneas, deficiência de vitamina B₁₂ e folato, hiperparatireoidismo e inflamação.

Sinais e sintomas

Se não tratada, a anemia da DRC está associada a diversas anormalidades fisiológicas, incluindo aumento no débito cardíaco, hipertrofia ventricular, angina, insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da acuidade mental e cognitiva.

Tratamento

Estando a saturação de transferrina menor do que 20% e/ou os níveis de ferritina sérica menores do que 100 ng/mL, deve-se iniciar suplementação com ferro. Nas fases iniciais da DRC, há resposta satisfatória à reposição oral de ferro; entretanto, se ocorrer intolerância ou não houver resposta, este deve ser administrado por via intravenosa (sacarato de hidróxido de ferro III), sendo essa a via de administração para indivíduos em diálise. A normalização dos estoques de ferro com persistência da anemia acarreta uso de eritropoietina, o que em geral ocorre apenas a partir do estágio 4. Os níveis-alvo para os pacientes em tratamento conservador e em diálise são

hematócrito de 33 a 35% e hemoglobina de 11 a 12 g/dL. A saturação da transferrina deve ser mantida superior a 20%, e os níveis de ferritina sérica iguais ou superiores a 100 ng/dL.

Anemia hemolítica

Alterações laboratoriais comuns na maioria dos casos de anemias hemolíticas

A gravidade da anemia é variável. Observa-se reticulocitose em todos os tipos. As anormalidades no sangue periférico que sugerem hemólise são esferócitos, células fragmentadas ou esquizócitos, acantócitos, dacriócitos, drepanócitos e corpo de Heinz.

Nos quadros hemolíticos, são lançadas no plasma hemoglobina (na hemólise intravascular), bilirrubina indireta (em geral níveis < 4 mg/dL) e desidrogenase láctica (LDH). Haptoglobina é uma proteína que se liga à hemoglobina livre sérica com a função de depurá-la, embora seja também um marcador de fase aguda; essa proteína também evidencia anemia hemolítica quando os seus níveis estão reduzidos (< 25 mg/dL). A hemoglobina é filtrada nos glomérulos e reabsorvida nos túbulos renais, podendo ser encontrada no exame de urina quando a capacidade de reabsorção estiver saturada. Hemossiderina dentro das células tubulares que se desprendem na urina pode ser observada passada uma semana do episódio de hemólise.

Definição

A anemia hemolítica compreende um grupo de distúrbios em que a meia-vida da hemácia, geralmente de 120 dias, está reduzida, esporádica ou continuamente. Genericamente, as anemias hemolíticas são classificadas em hereditárias (mais comumente devidas a defeitos intrínsecos às hemácias) e adquiridas (envolve fatores externos às hemácias) – ver Tabela 50.3 e Quadro 50.4. A hemólise intravascular em geral ocorre em situações de dano grave às hemácias; em casos mais leves, essas células são destruídas no tecido reticuloendotelial do baço, fígado e medula óssea.

Epidemiologia

A definição da epidemiologia da anemia hemolítica depende da doença de base.

Patogênese

A medula óssea responde à redução da meia-vida das hemácias aumentando a produção dessas células (hiperplasia eritroide) por meio do estímulo da eritropoietina.

Por isso, a reticulocitose (normal: 0,5-1,5%) é uma importante característica desse grupo de anemias, estando em geral acima de 4 a 5%.

Sinais e sintomas

Somente quando a destruição das hemácias é superior à produção eritroide é desenvolvida anemia ou, ainda, em situações em que a função medular está comprometida, como em caso de deficiência de ferro concomitante.

Diagnóstico

Em geral, a anemia hemolítica é normocítica, embora a reticulocitose possa causar um leve aumento do VCM, uma vez que o VCM dos reticulócitos é de cerca de 150 fL. Sintomas e sinais comuns à maioria dessas anemias são icterícia, esplenomegalia e litíase biliar. A ocorrência de linfadenopatia e esplenomegalia sugerem doença neoplásica.

Tratamento

O tratamento para a anemia hemolítica depende da causa subjacente da doença.

QUADRO 50.4 Causas de anemia hemolítica

Hereditárias

- Defeitos da membrana eritrocitária (p. ex., esferocitose e eliptocitose hereditárias)
- Deficiências de enzimas eritrocitárias (p. ex., piruvatoquinase, glicose-6-fosfato desidrogenase)
- Deficiências de síntese e estrutura da hemoglobina (p. ex., doença falciforme, talassemia, hemoglobinas estáveis)

Adquiridas

- Imunomediadas: transfusão incompatível, doença hemolítica do recém-nascido, induzida por drogas, como metildopa, penicilina e diclofenaco. Essas causas estão associadas a neoplasias, como linfomas, e a infecções, como *Mycoplasma*. Microangiopáticas (p. ex., valvas e outras anormalidades cardíacas, síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, eclâmpsia/síndrome HELLP, tumores).
- Agentes infecciosos (p. ex., malária, toxoplasmose, leishmaniose, tripanossomíase, *Clostridium*, febre tifoide, cólera, etc.)

Outras: hiperesplenismo, produtos químicos oxidantes ou não, associados à hemodiálise e uremia, venenos de animais peçonhentos, lesão de origem térmica, hipofosfatemia, hemoglobinúria paroxística noturna

TABELA 50.3 Características clínicas das principais doenças anêmicas hemolíticas

Doença	Patogênese	Etiologia	Sinais e sintomas	Achados laboratoriais	Tratamento
Esferocitose hereditária	Defeito da membrana celular devido a defeitos na espectrina e na actina, proteínas que mantêm a forma bicôncava da membrana	Doença autossômica dominante com gravidade variável. História familiar positivo	Esplenomegalia (hemólise no baço), icterícia, litíase biliar	Anemia de gravidade variável, microcitose, MCHC ↑. Esferócitos no sangue periférico. Teste de fragilidade osmótica	Suplemento com ácido fólico (1 mg/dia), esplenectomia
Deficiência de G6PD	Deficiência da enzima G6PD causa diminuição da produção de glutathione, cuja função é proteger as hemácias contra dano oxidativo	Doença recessiva ligada ao X, mais comum em homens negros americanos. Níveis reduzidos da enzima G6PD entre os episódios hemolíticos	Episódios de hemólise em resposta a drogas oxidantes (dapsona, primaquina, quinidina, quinino, sulfonamidas, nitrofurantoína) ou infecções	Quadro hematológico normal entre os episódios. Hemoglobina oxidada é desnaturada e precipita os corpos de Heinz, os quais são removidos no baço	Evitar o uso de drogas oxidantes
Anemia falciforme	Substituição da valina por glutamina na sexta posição da cadeia beta de globina (hemoglobina $\alpha_2\beta_2^{\delta}$) – homozigose	Doença autossômica recessiva. História familiar positiva. Mais comum em negros	Episódios recorrentes de dor devido a vaso-oclusão e isquemia, icterícia, litíase biliar, asplenia funcional, úlcera com pouca cicatrização nas pernas, predisposição a infecções (microrganismos capsulados [pneumococo, <i>Haemophilus</i> , salmonela])	Drepanócitos no sangue periférico. Hemoglobina S é a principal evidenciada na eletroforese. Neutrofilia e trombocitose. Hipoesplenismo: corpos de Howell-Jolly e células em alvo	Suplemento com ácido fólico (1 mg/dia), vacina contra o pneumococo. Hidroxiureia reduz a frequência das crises agudas. Nos episódios agudos, transfusão sanguínea

[Continua]

TABELA 50.3 Características clínicas das principais doenças anêmicas hemolíticas (Continuação)

Doença	Patogênese	Etiologia	Sinais e sintomas	Achados laboratoriais	Tratamento
<i>Autoimune</i>	Anticorpos IgA contra a membrana celular das hemácias, as quais são reconhecidas no baço	Aproximadamente 50% dos casos são idiopáticos. Pode estar associada a malignidades, lúpus eritematoso sistêmico, leucemia linfocítica crônica, linfomas ou transfusões	Fadiga, angina, insuficiência cardíaca, icterícia e esplenomegalia	Anemia de início abrupto e muitas vezes grave. Esferócitos no sangue periférico. Teste de Coombs direto positivo; o indireto pode ou não estar positivo. Trombocitopenia (síndrome de Evans)	Prednisona, 1-2 mg/kg/dia. Se hemólise grave, considerar transfusão sanguínea (não precisa ser compatível). Esplenectomia nos casos refratários
<i>Microangiopática</i>	Ruptura mecânica das hemácias na circulação	Associada a púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, eclâmpsia, próteses valvares	Variam de acordo com a doença associada	Esquizócitos no sangue periférico (fragmentados) por hemólise intravascular	Tratamento da doença de base
<i>Hemoglobinúria paroxística noturna</i>	Aumento da suscetibilidade à lise pelo complemento; defeito no gene fosfatidilinositol A	Distúrbio clonal adquirido das células precursoras da medula. Pode desenvolver-se como anemia aplásica, mielodisplasia ou leucemia mieloide aguda	Episódios de hematúria macroscópica (marrom). Predisposição à trombose, principalmente das veias mesentérica e hepática	Anemia variável, reticulocitose presente ou não, hemossiderina na urina, deficiência de ferro. Diagnóstico: teste de Ham ou anti-CD 55/CD 59	Reposição de ferro quando deficiente. Prednisona, por mecanismos incertos, pode diminuir os episódios de hemólise
<i>Doença das crioaglutininas</i>	Autoanticorpos IgG contra antígenos I da membrana basal das hemácias que reagem a temperaturas baixas (< 4°C)	Idiopática na maioria das vezes. Outras vezes, ocorre associada a macroglobulinemia de Waldenström, infecções (<i>Mycoplasma</i> e mononucleose)	Hemólise nas extremidades (dedos, orelhas, nariz)	Esferócitos no sangue periférico. Teste de Coombs positivo apenas para o complemento. Teste de crioaglutininas positivo	Evitar exposição ao frio, esplenectomia, rituximabe (375 mg/m², IV, 1x/semana, por 4 semanas)

Teste de Coombs

Direto: esse teste é realizado misturando-se as células vermelhas do sangue com o reagente de Coombs que contém anticorpos IgM contra IgG ou complemento humano. Se houver aglutinação, isso indica a existência de anticorpos na superfície das hemácias. Um teste de Coombs direto positivo pode estar associado a várias condições; entre elas, estão reação hemolítica transfusional, doença autoimune e doença hemolítica do recém-nascido. Esse teste também pode ser secundário ao uso de determinados medicamentos, como metildopa, levodopa, ácido mefenâmico, penicilina, cefalosporinas, quinidina, digitálicos e insulina.

Indireto: nesse teste, o plasma do paciente é misturado a um painel de hemácias do tipo O. A aglutinação indica a existência de anticorpos livres no plasma. Ele pode ser utilizado para identificação de anticorpos antieritrocitários, acompanhamento de pacientes sensibilizados por antígenos de qualquer sistema imuno-hematológico, principalmente do sistema Rh, tipagem de antígenos eritrocitários e prova cruzada.

Perda sanguínea aguda

A perda de grandes volumes de sangue por meio de sangramento do trato gastrointestinal (varizes esofágicas, câncer de colo), ruptura de baço, fraturas, traumas,

hemorragia em cavidades, entre outras condições causa perda de massa eritroide. Entretanto, um hemograma realizado instantes após essa perda estará normal, apresentando volemia. Realizada a reposição de volume, com a hemodiluição, os valores de hematócrito e concentração de hemoglobina são reduzidos. A medula óssea apresenta-se com hiperplasia dois a três dias após. Nesse momento, coexistem anemia normocítica e reticulócitos. Pode haver também leucocitose (desmarginação de granulócitos) e trombocitose (por um mecanismo ainda não compreendido). Não há tratamento específico para a anemia, exceto a transfusão de hemácias quando esta for grave.

Anemia aplásica

Definição

A anemia aplásica é uma condição de falência medular que afeta as três séries celulares, ocasionando o quadro de pancitopenia.

Epidemiologia

Os picos de incidência dessa anemia ocorrem em indivíduos entre 20 e 30 anos de idade e em idosos.

Alterações no hemograma em caso de anemia aplásica

Inicialmente, apenas uma ou duas linhagens celulares podem estar reduzidas, sendo que o comprometimento das três séries pode ser evidenciado tardiamente. A anemia pode ser grave. Como a medula está hipoproliferativa, pode não haver reticulócitos ou estes apresentam-se em quantidade reduzida. O VCM pode estar normal ou discretamente elevado. Não há nenhuma forma morfológica dos eritrócitos no sangue periférico característica dessa condição.

Patogênese e etiologia

As principais causas de anemia aplásica estão no Quadro 50.5. Deve-se considerar que outras condições, além da anemia aplásica, podem ocasionar pancitopenia, tais como mielodisplasia, leucemia aguda, mielofibrose, doenças infiltrativas, anemia megaloblástica, hiperesplenismo, infecções (tuberculose, síndrome da imunodeficiência humana adquirida). A maioria dos casos é idiopático e, para estes, acredita-se que o principal mecanismo seja a supressão autoimune da hematopoiese pelas células T.

Sinais e sintomas

Os sintomas inicialmente podem manifestar-se de forma abrupta ou insidiosa. Eles são os decorrentes da anemia (fadiga, dispneia), neutropenia (infecções) e tromboci-

topenia adjacente (sangramento, púrpura, petéquias e equimoses). É importante salientar que linfadenopatia e hepatoesplenomegalia geralmente não ocorrem em caso de anemia aplásica, e o diagnóstico deve ser questionado caso hajam esses sinais. Queixas sistêmicas e perda de peso são incomuns e, por isso, devem levar à busca de outros diagnósticos.

Diagnóstico

É possível estabelecer o diagnóstico de anemia aplásica quando a biópsia de medula óssea mostrar menos de 25% de células hematopoiéticas. Caracteristicamente, essas células são substituídas por gordura. Essa anemia está associada à hemoglobinúria paroxística noturna e à mielodisplasia.

Tratamento

O tratamento de escolha para os casos graves (neutropenia < 500 cél/mm³, plaquetas < 20.000/mm³, reticulócitos < 1%, celularidade medular < 20%) de indivíduos jovens é o transplante alogênico de medula óssea. Para indivíduos com mais de 50 anos ou sem doador adequado, a principal abordagem é realizada com fármacos imunossupressores (globulina antitímócito e ciclosporina). O prognóstico desses pacientes é alterado drasticamente. Sem tratamento, a sobrevida é de apenas 20% em um ano, com o transplante alogênico de medula óssea, mais de 80% desses indivíduos sobrevivem após cinco anos.

Aplasia eritroide pura

A aplasia eritroide pura, uma doença rara, ocorre provavelmente por um mecanismo autoimune em que linfócitos T produzem anticorpos IgG contra os precursores eritroides. Embora essa doença seja idiopática na maioria dos casos, algumas drogas têm sido utilizadas, tais como fenitoína, carbamazepina, cloranfenicol, azatioprina, isoniazida e procainamida. Infecções por parvovírus B19 (agente da

QUADRO 50.5 Principais causas de anemia aplásica

- Idiopática (provavelmente autoimune)
- Quimioterapia, radioterapia
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Drogas: cloranfenicol, fenilbutazona e outros AINEs, ouro, sulfonamidas, fenitoína, carbamazepina, tolbutamida, clorpropamida, actazolamida, penicilamina, cimetidina, cloroquina
- Benzeno
- Gestação
- Pós-hepatite (não A, não B, não C)
- Anemia de Fanconi (doença autossômica recessiva) e disceratose congênita
- Hemoglobinúria paroxística noturna
- Doença do enxerto *versus* hospedeiro

Alterações hematológicas na anemia megaloblástica

A presença de VCM > 130 fL é um forte indicativo da presença de anemia megaloblástica. A avaliação da medula óssea revela formas megaloblásticas (macrovalócitos) e diferenças no grau de maturação entre o núcleo e o citoplasma das células. O citoplasma cresce, mas o núcleo não se divide, dando os aspecto dos eritrócitos megaloblásticos. No sangue periférico, identificam-se neutrófilos hipersegmentados (com 5 ou 6 lóbulos).

Sinais e sintomas

Por meio da anamnese e do exame físico, notam-se coloração amarelo-esverdeada da pele, glossite (língua lisa, típica da anemia megaloblástica), alterações neurológicas (somente em caso de deficiência de vitamina B₁₂) e queilite angular. A anemia megaloblástica pode estar associada a outras doenças autoimunes, como vitiligo, hipotireoidismo e síndrome endócrina poliglandular. Havendo suspeita de anemia perniciosa, a realização de endoscopia digestiva alta com biópsia é essencial para evidenciar atrofia gástrica.

Diagnóstico

As dosagens de ácido fólico e B₁₂ são de grande utilidade. Elas podem estar normais mesmo existindo deficiência de tais vitaminas. Em algumas doenças, como na infecção pelo HIV, podem estar baixas, porém sem constituírem-se causa da anemia. Classicamente, havendo deficiência de vitamina B₁₂, os níveis séricos dessa vitamina apresentam-se baixos (< 100 pg/mL), e os de folato sérico, elevados. A medida de folato eritrocitário é preferível (< 150 ng/mL), pois o folato sérico

pode apresentar variações de acordo com as refeições. Outros exames que podem ser solicitados para a realização de um melhor diagnóstico diferencial são o ácido metilmalônico (AMM) e a homocisteína. Se os níveis de ambos estiverem acima dos limites normais, há uma grande sensibilidade no diagnóstico de deficiência de B₁₂ (AMM > 1.000 nmol/L), sendo que apenas os níveis de homocisteína elevados são compatíveis com deficiência de folato. Outros achados laboratoriais da anemia megaloblástica são bilirrubina indireta aumentada (hemólise intramedular), LDH elevado, evidenciando a hemólise intramedular e ferro sérico elevados.

Tratamento

Deve-se realizar reposição de vitamina B₁₂ e ácido fólico quando houver deficiência. Nos casos de deficiência na absorção de vitamina B₁₂, esta deve ser administrada via parenteral (100 µg 1x/dia na primeira semana, 1x/semana no primeiro mês e, após, 1x/mês). Na administração VO, a dose é de 1.000 µg/dia. A dose de ácido fólico é de 1 a 5 mg, uma vez ao dia. A quantidade de reticulócitos começa a aumentar em torno do quinto ao sétimo dia de reposição, e o quadro hematológico é normalizado em até dois meses. Havendo dúvida quanto ao diagnóstico carencial, deve-se repor vitamina B₁₂, pois doses altas de ácido fólico podem até corrigir a anemia, mas os sintomas neurológicos não desaparecem e podem até piorar.

Anemia da doença hepática

Nesse caso, há os componentes da anemia de doença crônica com ferropenia relativa e retenção dos depósitos de ferro nas células do sistema hematopoiético. Características peculiares, porém, manifestam-se nesse tipo de anemia. O VCH apresenta-se aumentado de forma precoce, mas dificilmente ultrapassa os 115 fL. Além disso, no sangue periférico, é possível observar inicialmente leptócitos e estomatócitos. Em fases mais tardias, com o hiperesplenismo, surgem caracteristicamente os acantócitos e as hemácias em alvo, podendo haver também anemia hemolítica. Essa anemia decorre também do hiperesplenismo, nessa fase, comprometimento das outras séries com o consequente desenvolvimento de pancitopenia.

Alcoolismo

A anemia do alcoolista ocorre basicamente devido à deficiência nutricional e à interferência direta do álcool na síntese das células hematopoiéticas. A deficiência de folato é de incidência comum no alcoolista, e o álcool pode interferir na atividade dessa substância. Com isso, a anemia do alcoolista apresenta características megaloblásticas, como macrocitose. Esse índice é um importante marcador do consumo crônico de álcool. Esse tipo de anemia não afeta os bebedores de cerveja, pois essa bebida é rica em folato.

QUADRO 50.6 Causas mais comuns de anemia megaloblástica

Deficiência de vitamina B₁₂ (cianocobalamina)

Deficiência dietética, ligada à falta do fator intrínseco por produção de anticorpos anticélula parietal e antifator intrínseco (anemia perniciosa), gastrectomia (mesmo parcial) ou do íleo terminal, supercrescimento bacteriano no intestino delgado (diverticulose, anastomoses e fístulas, alça cega, acloridria), doença pancreática crônica

Deficiência de ácido fólico

Deficiência dietética (alcoolismo, anorexia), aumento das necessidades (infância, adolescência, gestação), má absorção (espru tropical), doenças associadas a aumento da proliferação celular

Induzida por drogas

Metotrexato, 6-mercaptopurina, sulfametoxazol-trimetoprima, zidovudina, ciclofosfamida

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente do caso clínico apresenta um quadro clássico de anemia por deficiência de ferro, provavelmente devido à perda de sangue no período menstrual. Os testes preliminares confirmam a deficiência de ferro: níveis de ferritina, de ferro plasmático e saturação de transferrina baixos e capacidade ferropéxica elevada. Quanto à causa da anemia (como já mencionado) nas pacientes em pré-menopausa, a causa mais comum é a perda de sangue por meio de sangramento menstrual. Já nas pacientes em pós-menopausa, o risco de doenças malignas do trato ginecológico e gastrointestinal como causa da anemia aumenta substancialmente.

LEITURAS RECOMENDADAS

Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. *Br J Haematol*. 2002;116(4):733-43.

Capra M, Brun CP, Stefani SD. Hematologia. In: Stefani SD, Barros E, organizadores. *Clínica médica: consulta rápida*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 255-82.

Costa C, Berdichevski R. Nefropatia isquêmica. In: Barros E, Gonçalves LF, organizadores. *Nefrologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 307-26.

Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician*. 2004;69(11):2599-606.

Failace R, organizador. *Hemograma: manual de interpretação*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol*. 2007;138(4):422-9.

Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2000;46 Suppl 3-4:IV1-IV5.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. *Harrison medicina interna*. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.

Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):671-8.

McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, editors. *Current: medical diagnosis and treatment*. 47th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Nurku S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(3):289-97.

Stuart M, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2004;364(9442):1343-60.

Weber CS, Bittar C. Anemias. In: Xavier RM, Albuquerque GC, Barros E, organizadores. *Laboratório na prática clínica: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 335-46.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.

Neutropenia

Bárbara Barros

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 52 anos, branco, comparece ao serviço de emergência devido a febre de 39,2°C associada a tosse produtiva com início há dois dias. O paciente foi recentemente diagnosticado com leucemia mieloide aguda e, agora, está recebendo quimioterapia de indução (término do segundo ciclo há 5 dias). Ao realizar exame, ele apresenta-se pálido, taquicárdico (frequência cardíaca de 102 bpm), taquipneico (frequência respiratória de 24 rpm) e febril (39,8°C). A partir do hemograma, verificam-se 800 leucócitos/ μL , com 20% de bastonados (contagem absoluta de neutrófilos [CAN] de 160/ μL). O raio X de tórax evidencia parênquima pulmonar normal. Realizam-se coletas (sangue, urina e escarro) para culturas. Inicia-se, então, terapia com antibióticos de amplo espectro, incluindo vancomicina e cefepima.

DEFINIÇÃO

Aneutropenia é a diminuição do número absoluto de neutrófilos (e não de leucócitos apenas) na corrente sanguínea. Valores inferiores a 1.500/ μL , em pacientes brancos, e 1200/ μL , em pacientes negros, são anormais. Frequentemente as neutropenias são classificadas como leves (1.500-1.000/ μL), moderadas (1.000-500/ μL) e graves (< 500/ μL) (Tab. 51.1).

EPIDEMIOLOGIA

Apesar do uso bastante frequente de agentes quimioterápicos, a neutropenia pós-infecção e a neutropenia secundária a drogas (não quimioterápicos) são, conjuntamente, as causas mais comuns de neutropenia adquirida (mas

obviamente a neutropenia secundária à quimioterapia geralmente é mais grave e/ou clinicamente significativa).

ETIOLOGIA

As principais causas de neutropenia estão relacionadas à falência ou à ineficiência da produção da médula óssea ou, ainda, à ineficiência desta em liberar os neutrófilos e a destruição dessas células no sangue e/ou nos tecidos. Há causas em que todos esses mecanismos estão envolvidos.

As neutropenias ainda podem ser classificadas em neutropenias hereditárias ou adquiridas. As principais causas de ocorrência de neutropenias hereditárias são neutropenia familiar benigna, familiar grave e familiar cíclica.

As principais causas de neutropenias adquiridas estão listadas no Quadro 51.1.

SINAIS E SINTOMAS

Alguns pacientes com neutropenia podem apresentar gengivite, úlceras orais e abscessos dentários. Em outros pacientes, no entanto, a ocorrência de infecções recorrentes são o principal sinal e a consequência mais grave da

TABELA 51.1 Classificação das neutropenias

Neutrófilos/ μL	Classificação
1.500 a 1.000	Leve
1.000 a 500	Moderada
< 500	Grave

QUADRO 51.1 Principais causa de neutropenias adquiridas.

Infecções	<ul style="list-style-type: none">• Bactérias: febre tifoide, tuberculose, sepse em fase terminal (causa falência medular) <i>Rickettsia</i>• Vírus: mononucleose, hepatite A, rubéola, caxumba, varicela, dengue, Aids• Protozoários: malária
Drogas	<p>Inibidores da ECA: p. ex., enalapril</p> <p>Antiarrítmicos: p. ex., amiodarona</p> <p>Antibióticos: amoxicilina, ampicilina, cefuroxima, cloranfenicol, sulfonamidas, estreptomicina, gentamicina, dapsona, nitrofurantoína, anfotericina, metronidazol</p> <p>Quimioterapia: bussulfano, hidroxiureia, metotrexato, 6-mercaptopurina, citarabina + daunorrubicina e muitas outras</p> <p>Anticonvulsivantes: carbamazepina, ácido valproico, fenitoína</p> <p>Outros: diuréticos (hidroclorotiazida), bloqueadores H2 (ranitidina)</p>
Produtos químicos	Benzeno, arsênio, óxido nítrico, bismuto e outros solventes
Deficiências nutricionais	Deficiência de folato e B ₁₂
Problemas imunes	Neutropenia isoimune neonatal, neutropenia imune induzida por droga e mediada pelo sistema complemento
Hiperesplenismo	

neutropenia. As infecções são geralmente provenientes da flora oral/gaстрintestinal. Os pacientes podem não apresentar febre e/ou sintomas específicos de um determinado foco, sendo a piora do estado geral e a hipotensão arterial ou, ainda, a alteração do sensorio os únicos sinais de que há um foco infeccioso.

Risco de infecção

A neutropenia em geral é uma condição autolimitada, secundária a drogas ou infecções. O risco de infecção está diretamente relacionado ao grau de neutropenia. Pacientes com neutropenia leve (1.000 < CAN < 1.500) raramente apresentam complicações. Contudo, na medida em que a CAN continua a declinar para menos de 1.000/μL, o risco de infecções aumenta. Os pacientes mais propensos a desenvolver infecções são os com neutropenia grave (neutrófilos < 500 μL).

Os patógenos mais comumente associados a pacientes neutropênicos são bactérias piogênicas

gram-positivas, bactérias entéricas gram-negativas ou, ainda, certos fungos. As neutropenias não aumentam a suscetibilidade dos pacientes a infecções virais e ou parasitárias.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de neutropenia deve ser confirmado por meio de repetição do exame de sangue. As pseudoneutropenias podem ocorrer se a amostra de sangue for mal manipulada ou ficar parada por um longo período de tempo.

Se a neutropenia persistir, o paciente assintomático deve ser observado. Durante esse período de observação, o leucograma deve ser realizado três vezes por semana, de seis a oito semanas, para descartar a possibilidade de neutropenia cíclica.

Uma análise cautelosa de todas as medicações em uso pelo paciente deve ser feita. A administração de todos os possíveis agentes causais deve ser interrompida.

Anti-HIV, *screening* para doenças reumatológicas (p. ex., lúpus), anticorpo antineutrófilo e vitamina B₁₂ e folato (descartar problemas nutricionais) devem ser obtidos.

Deve-se também considerar a realização de aspirado e biópsia de medula óssea, principalmente em pacientes com casos mais graves sem uma causa óbvia.

TRATAMENTO

Pacientes neutropênicos devido a infecção ou droga (não os em uso de quimioterápicos), alguns dias após a infecção e a retirada do medicamento, recuperam-se sem necessidade de tratamento específico. Esses indivíduos são os que apresentam neutropenias leves e boa reserva medular.

No entanto, pacientes com neutropenia grave e medula hipofuncionante tendem a desenvolver quadros graves, como sepse. O uso de fatores estimulantes de colônias de granulócitos (G-CSF, filgrastima) pode reduzir a mortalidade em pacientes neutropênicos infectados devido a várias causas de neutropenia grave, como neutropenia congênita grave, neutropenia cíclica, neutropenia secundária à quimioterapia e Aids.

A utilização de filgrastima é destinada para pacientes já em uso de antibiótico e que não apresentam resposta satisfatória ao tratamento. Pacientes neutropênicos sem infecção não devem utilizar a medicação, pois ela não diminui o risco de infecção.

Deve-se considerar a realização de transplante de medula óssea em certos casos de neutropenia grave, como agranulocitose infantil. Deve-se também verificar se há um doador apropriado disponível e se não há resposta a medicações, como a filgrastima.

A administração de antibiótico de amplo espectro deve ser considerada para todos os pacientes com neutropenia grave que apresentam febre. Os organismos que causam infecção nesses pacientes provêm da flora oral/gastrintestinal ou da pele e podem causar sepse rapidamente.

Neutropenia febril – o paciente em quimioterapia

Pacientes que estão realizando quimioterapia e apresentam neutropenia e febre devem ser tratados com urgência.

O risco de infecção nesses pacientes está relacionado à CAN, à virulência do patógeno e ao grau de comprometimento das barreiras da pele e ao trato gastrintestinal (muitos quimioterápicos provocam mucosite e fragilidade da pele). Outros fatores de risco são a duração prolongada da neutropenia, o rápido declínio da quantidade de neutrófilos, a neoplasia de base, as comorbidades do paciente e o uso de acessos venosos.

Na primeira avaliação desses pacientes, devem ser realizados exame físico completo e detalhado, coleta de culturas (hemoculturas, uroculturas, culturas de escarro e secreções), hemograma, função renal e hepática e eletrólitos, bem como raio X de tórax. Não é necessária, em um primeiro momento, punção lombar.

Em seguida, os pacientes devem iniciar tratamento empírico com antibiótico de amplo espectro. Em geral, para a escolha do medicamento, consideram-se a história de alergias e de uso de antibióticos pelos pacientes, o resultado das culturas e também o protocolo da instituição onde eles estão em tratamento. Os patógenos que afetam esses pacientes são geralmente gram-negativos, porém, nos últimos anos, mais infecções por gram-positivos têm sido relatadas.

A maioria dos protocolos internacionais recomenda o uso de cefepima ou carbapenêmicos como terapia inicial. Em casos mais críticos, adiciona-se ao tratamento um segundo antibiótico, em geral um aminoglicosídeo para melhor efeito sobre gram-negativos. Deve-se ajustar o tratamento com antibiótico se houver progressão do quadro ou se surgir nova complicação. Também deve ser considerado o uso de antifúngico se o paciente continuar febril após cinco dias e não for evidente a fonte da infecção.

A ocorrência de infecção fúngica deve ser considerada em todos os pacientes com resposta insatisfatória após cinco dias em tratamento com antibióticos de amplo espectro.

Geralmente, a duração do tratamento depende da resolução da febre e da neutropenia. Pacientes com patógeno e fonte de infecção determinados (p. ex., pneumonia) devem seguir o tratamento-padrão para o quadro. Em pacientes que não está definida a fonte de infecção, se tornarem-se afebris e a contagem de neutrófilos for maior do que 500/ μ L, pode-se suspender o antibiótico, porém, se o paciente continuar neutropênico, deve-se continuar o tratamento por 14 dias e com monitoramento cauteloso.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente do caso clínico foi diagnosticado com neutropenia grave secundária à quimioterapia. Os sintomas iniciais apontaram para foco respiratório. Contudo, o raio X de tórax no dia da admissão evidenciou normalidade, assim como o resultado de todas as culturas obtidas (sangue, urina e escarro) foi negativo. O paciente iniciou tratamento com antibióticos de amplo espectro, incluindo vancomicina e cefepima. Após cinco dias de antibioticoterapia de amplo espectro, ele permaneceu febril. O voriconazol foi adicionado à terapia antimicrobiana. A partir do raio x de tórax, no quinto dia, observou-se um infiltrado denso no lobo superior direito. Na tomografia de tórax, foram verificadas cavitação no lobo superior direito e pequenas densidades nos lobos superior e médio. O paciente foi submetido à broncoscopia com lavado bronquioalveolar. Os resultados das culturas do lavado foram negativos para bactérias e/ou micobactérias, porém positivos para *Aspergillus fumigatus*. O paciente desenvolveu um quadro de sepse secundária à aspergilose invasiva seguido de falência múltipla de órgãos e morte.

LEITURAS RECOMENDADAS

Failace R, organizador. Hemograma: manual de interpretação. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.

Oliveira RAG, Poli Neto A. Anemias e leucemias: conceitos básicos e diagnósticos por técnicas laboratoriais. São Paulo: Roca; 2004.

Hemocromatose

Denise Lehugeur

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 50 anos, de origem escocesa, compareceu à consulta médica devido a fadiga, diminuição da libido e dor moderada generalizada nas articulações com cerca de um ano de duração. As dores articulares eram principalmente nos dedos, nos punhos, no quadril, nos joelhos e nos tornozelos. O paciente não consumia tabaco nem bebidas alcoólicas, tomava ocasionalmente acetaminofeno para dor, e não utilizava outras medicações. Em relação à história familiar, os pais já haviam falecido, não teve irmãos, mas teve um tio que morreu de câncer hepático há cerca de 10 anos.

Ao realizar exame, apresentou pigmentação acinzentada na pele, mais proeminente nas áreas expostas; rigidez e leve edema sobre algumas articulações; margem do fígado firme e palpável sob o rebordo costal; sem outras alterações.

O médico internista suspeitou de hemocromatose hereditária e solicitou exames laboratoriais apropriados, bem como raio X de mãos, quadril, joelhos e tornozelos. A partir dos exames, foram observados hemoglobina de 12,0 g/dL, glicemia de jejum de 90 mg/dL, alanino-aminotransferase (ALT) de 105 U/L, ferro plasmático de 50 $\mu\text{mol/L}$, capacidade total de ligação do ferro de 55 $\mu\text{mol/L}$, saturação de transferrina de 82%, ferritina sérica de 3.200 $\mu\text{g/L}$. O raio X das articulações evidenciou perda da cartilagem articular, estreitamento dos espaços articulares e desmineralização difusa.

Devido a esses achados, optou-se por realizar uma biópsia hepática.

DEFINIÇÃO

A hemocromatose é um distúrbio comum do estoque de ferro que resulta no depósito de quantidades excessivas deste nas células parenquimatosas com dano tecidual e prejuízo na função dos órgãos.

As doenças relacionadas ao estoque de ferro, incluindo a hemocromatose, apresentam um aumento de ferro nos tecidos, resultando em um estado de doença. O pigmento de estoque de ferro nos tecidos é denominado hemossiderina, e o termo **hemossiderose** indica um aumento dos estoques de ferro nos tecidos sem necessariamente haver dano tecidual.

As doenças relacionadas ao estoque de ferro podem ser classificadas da seguinte forma:

Hemocromatose hereditária ou genética: esse termo é geralmente utilizado para descrever o distúrbio herdado do metabolismo do ferro, mais frequentemente causado pela herança de um gene mutante denominado HFE, que ocasiona o progressivo depósito de ferro nas células parenquimatosas do fígado, do pâncreas e do coração devido ao aumento da absorção intestinal de ferro.

Sobrecarga de ferro secundária: a lesão tecidual geralmente ocorre secundariamente a uma anemia de sobrecarga de ferro, como talassemia ou anemia sidero-

blástica, em que a eritropoiese aumentada é inefetiva. Nos distúrbios de sobrecarga de ferro adquiridos, os depósitos massivos de ferro nos tecidos podem causar as mesmas características clínicas e patológicas da hemocromatose (Quadro 52.1).

QUADRO 52.1 Causas de sobrecarga de ferro

Sobrecarga de ferro hereditária

- Hemocromatose hereditária
 - Associada ao HFE (tipo 1)
 - Não associada ao HFE
 - Associada ao receptor-2 da transferrina (tipo 3)
- Hemocromatose juvenil (tipo 2)
 - Associada à hemojuvelina (tipo 2A)
 - Associada à hepcidina (tipo 2B)
- Hemocromatose autossômica dominante
 - Associada à ferroportina (tipo 4)
- Hemocromatose associada à DMT1*
- Atransferrinemia
- Aceruloplasminemia

Sobrecarga de ferro adquirida

- Anemias com sobrecarga de ferro (anemias refratárias com medula eritroide hiper celular)
- Doença hepática crônica
 - Hepatite C
 - Cirrose alcoólica, especialmente quando avançada
 - Esteato-hepatite não alcoólica
 - Porfiria cutânea tarda
 - Síndrome de sobrecarga de ferro dismetabólica
 - Pós-shunt porto-cava
- Dieta africana com sobrecarga de ferro^a
- Ingesta de ferro medicamentosa^a
- Sobrecarga de ferro parenteral
 - Sobrecarga de ferro transfusional
 - Sobrecarga de ferro inadvertida por injeções de ferro terapêuticas

Sobrecarga de ferro perinatal

- Hemocromatose neonatal
- Síndrome trico-hepatoentérica
- Síndrome cérebro-hepatorrenal
- Síndrome Gracile[§](Fellman)

Sequestro focal do ferro

- Hemossiderose pulmonar idiopática
- Hemossiderose renal
- Associado a anormalidades neurológicas
 - Neurodenervação associada a pantotenato-quinase (formalmente denominada síndrome Hallervoden-Spatz)
 - Neuroferritinopatia
 - Ataxia de Friedreich

^a Possibilidade de apresentar um componente genético.

[§] Gracile: retardo no crescimento, aminoacidúria, colestase, sobrecarga de ferro, acidose láctica e morte precoce.

*DMT1: transportador de metal divalente 1.

EPIDEMIOLOGIA

A hemocromatose causada pela herança de um gene mutante HFE é uma das doenças genéticas mais comuns, embora sua prevalência varie em diferentes grupos étnicos.

A forma mais comum de sobrecarga de ferro, nos EUA, é o estado homozigótico da hemocromatose hereditária, que ocorre em cerca de 0,26% da população total ou de 1:385 pessoas.

Aproximadamente 70% dos pacientes afetados desenvolvem os primeiros sintomas entre 40 e 60 anos. A doença raramente é evidenciada antes dos 20 anos; entretanto, com *screening* familiar e exames de saúde periódicos, indivíduos assintomáticos que apresentam sobrecarga de ferro têm sido identificados, incluindo mulheres jovens que menstruam.

Nos EUA, outras formas de sobrecarga de ferro ocorrem menos frequentemente, mas afetam milhares de pacientes que apresentam anemias com sobrecarga de ferro ou anemias cronicamente transfundidas.

Base genética

A identificação, em 1996, do gene mutante HFE, que é estreitamente ligado ao locus HLA-A do cromossomo 6p, possibilitou, pela primeira vez, avaliar acuradamente a frequência do gene e a penetrância das mutações HFE. A prevalência das mutações do gene HFE é muito alta.

A mutação mais significativa é a c.845A (C282Y), uma mutação homozigótica que resulta em substituição de cisteína por tirosina na posição 282, sendo observada em 85 a 90% dos pacientes com hemocromatose hereditária nas populações de descendentes de indivíduos que habitam o norte da Europa e, em 60% dos casos, em populações mediterrâneas.

Uma segunda mutação HFE relativamente comum é a H63D, que causa a substituição da histidina pelo ácido aspártico no códon 63, cuja homozigosidade não é associada à sobrecarga de ferro significativa.

Alguns heterozigotos com uma cópia de C282Y e H63D apresentam aumento moderado dos estoques de ferro, mas desenvolvem doença clínica apenas com cofatores, como ingestão intensa de álcool ou esteatose hepática.

Dessa forma, a hemocromatose associada ao HFE é herdada como um traço autossômico recessivo. Os heterozigotos não apresentam ou apresentam mínima elevação nas reservas de ferro. No entanto, esse leve aumento na quantidade de ferro hepático pode agir como um cofator que modifica a manifestação de outras doenças, como porfiria cutânea tarda (PCT) e esteato-hepatite não alcoólica.

Mutações em outros genes envolvendo o metabolismo do ferro causam a hemocromatose não associada ao HFE, incluindo a hemocromatose juvenil, que afeta pacientes entre 20 e 30 anos de idade. Mutações nos genes codificadores da hepcidina, receptor 2 da transferrina (TfR2) e hemojuvelina resultam em características clinicopatológicas indistinguíveis da hemocromatose associada ao HFE.

As mutações nos genes codificadores HFE, TfR2, hemojuvelina e hepcidina ocasionam diminuição da liberação de hepcidina e aumento na absorção do ferro, resultando em hemocromatose.

PATOGÊNESE

Normalmente, o conteúdo corporal de ferro de 3 a 4 g é mantido de forma que a absorção pela mucosa intestinal é igual à perda de ferro, sendo a quantidade de cerca de 1 mg/dia no homem e 1,5 mg/dia na mulher com fluxo menstrual.

Na hemocromatose, a absorção pela mucosa é maior do que a quantidade necessária – em torno de 4 mg/dia ou mais. O acúmulo progressivo de ferro causa uma elevação precoce no ferro plasmático e aumenta a saturação de transferrina, provocando um aumento progressivo no nível de ferritina plasmática (Fig. 52.1).

Em estágio avançado da doença, o paciente pode apresentar 20 g ou mais de ferro, depositado principalmente nas células parenquimatosas do fígado, do pâncreas e do coração.

Um peptídeo derivado do fígado, a hepcidina, reprime o transporte de ferro no intestino e a liberação de ferro dos macrófagos e de outras células. A hepcidina, por sua vez, responde aos sinais no fígado mediados pelo HFE, TfR2 e hemojuvelina. A hepcidina é, dessa forma, uma molécula fundamental para o metabolismo do ferro, ligando as reservas corporais com a absorção intestinal do ferro.

Há sobrecarga de ferro secundária em casos de distúrbios crônicos da eritropoiese, particularmente nos que ocorrem devido a defeitos na síntese de hemoglobina ou com eritropoiese inefetiva. Em pacientes com esses distúrbios, a absorção de ferro está aumentada e, além disso, eles necessitam de transfusões frequentes e também são tratados muitas vezes inapropriadamente com ferro.

SINAIS E SINTOMAS

Cirrose hepática, diabetes melito, artrite, miocardiopatia e hipogonadismo hipogonadotrófico são manifestações comuns da doença.

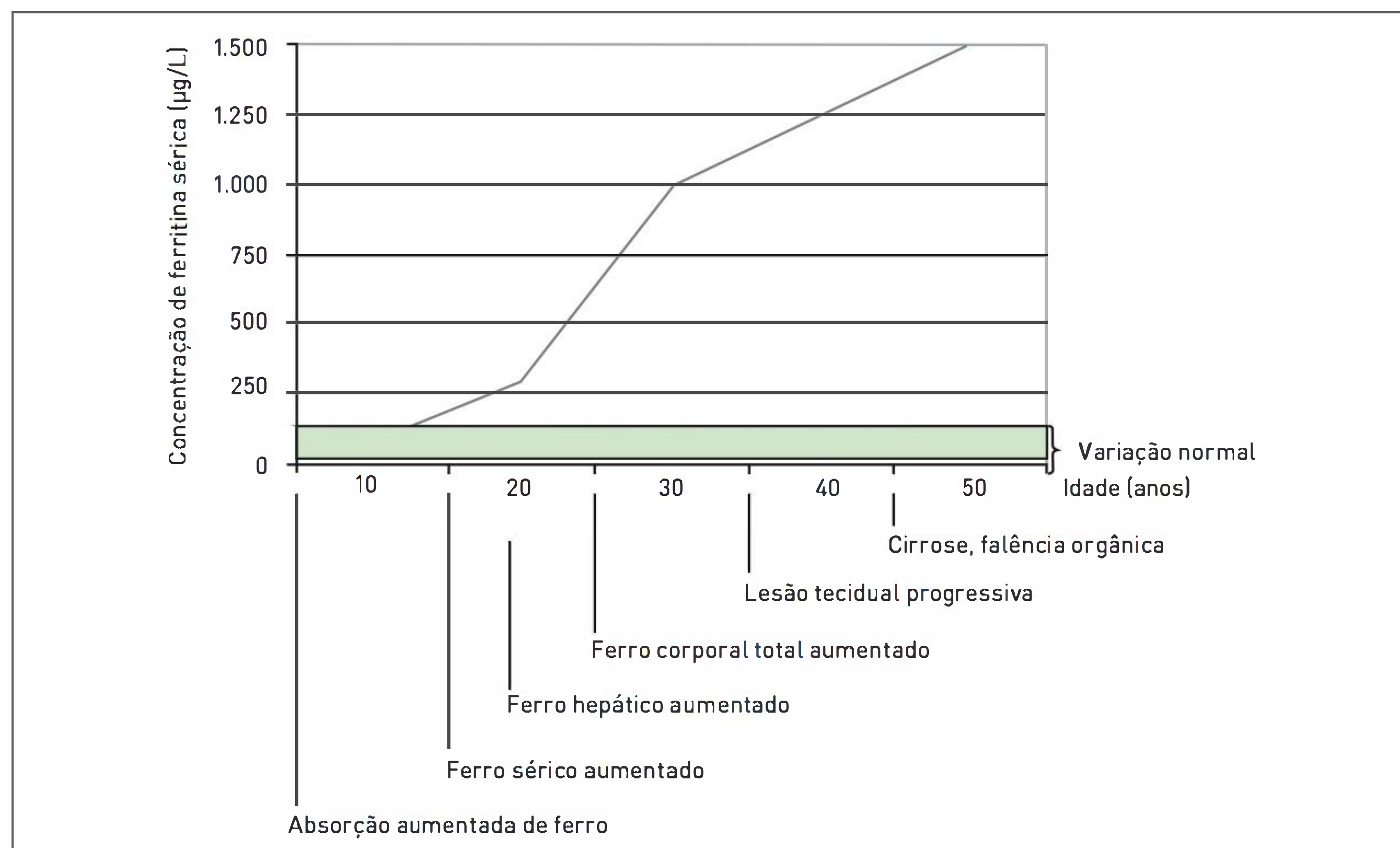


FIGURA 52.1

Evolução do acúmulo de ferro na hemocromatose.

Alguns indivíduos com sobrecarga de ferro significativa são assintomáticos. Os sintomas iniciais são frequentemente inespecíficos e incluem letargia, artralgia, mudança na coloração da pele, perda da libido e características de diabetes melito.

Hepatomegalia, pigmentação aumentada, angiomias aracneiformes, esplenomegalia, artropatia, ascite, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, perda de pelos corporais, atrofia testicular e icterícia são proeminentes quando a doença está em estágio avançado (Quadro 52.2).

As causas primárias de morte são falência cardíaca, falência hepatocelular ou hipertensão porta e carcinoma hepatocelular. Há melhora na expectativa de vida com a remoção do excesso das reservas de ferro e a manutenção delas a níveis próximos ao normal. A taxa de sobrevivência em cinco anos, aumenta de 33 para 89% com o tratamento.

DIAGNÓSTICO

A associação de hepatomegalia, pigmentação da pele, diabetes, doença cardíaca, artrite e hipogonadismo pode sugerir o diagnóstico da doença. No entanto, pode haver sobrecarga significativa de ferro sem nenhuma ou com somente algumas dessas manifestações. Portanto, é necessário um alto índice de suspeita para realizar o diagnóstico precoce.

Se o tratamento for iniciado antes que ocorra dano orgânico permanente, é possível reverter a toxicidade do ferro e restaurar a expectativa de vida ao normal.

A história deve ser particularmente detalhada em relação à doença na família, a ingestão de álcool, de ferro e de altas doses de ácido ascórbico, pois promovem a absorção de ferro.

Exames apropriados devem ser realizados para destacar a possibilidade de depósito de ferro devido à doença hematológica. A existência de doença hepática, pancreática, cardíaca e articular deve ser confirmada por meio de exames apropriados.

O grau de aumento nas reservas de ferro corporais totais pode ser avaliado pelos seguintes exames:

- Ferro sérico e percentual de saturação de transferrina (ou capacidade de ligação do ferro não saturada);
- Concentração sérica de ferritina;
- Biópsia hepática com medida da concentração de ferro e cálculo do índice hepático de ferro;
- Ressonância magnética do fígado.

É importante considerar que cada um dos métodos para avaliar as reservas de ferro apresenta vantagens e limitações (Tab. 52.1).

QUADRO 52.2 Manifestações clínicas da sobrecarga de ferro

Manifestações hepáticas

- Primeiro órgão afetado
- Hepatomegalia em mais de 95% dos pacientes sintomáticos
- Podem ocorrer na ausência de provas de função hepática anormais
- Carcinoma hepatocelular em cerca de 30% dos pacientes com cirrose (causa mais comum de morte)

Manifestações dermatológicas

- Pigmentação cutânea excessiva em estágio avançado da doença
- Característica tonalidade metálica ou cinza ardósia, relatada como um bronzeado (melanina e ferro aumentados na derme)
- Pigmentação geralmente difusa e generalizada
- Mais pronunciadas na face, no pescoço, na face extensora dos antebraços, no dorso das mãos, nas pernas, nas regiões genitais e nas cicatrizes

Manifestações endocrinológicas

- Diabetes em cerca de 65% dos pacientes sintomáticos
- Mais provável em indivíduos com história familiar de diabetes (dano às ilhas pancreáticas direto pelo depósito do ferro ocorre associado a uma predisposição genética)
- Insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo são manifestações raras

Manifestações articulares

- Artropatia em 25 a 50% dos pacientes sintomáticos
- Geralmente após os 50 anos
- Podem ser uma das primeiras manifestações
- As primeiras articulações envolvidas em geral são as das mãos (2ª e 3ª metacarpofalângicas)
- Pode haver uma poliartrite progressiva envolvendo punhos, quadril, tornozelos e joelhos
- Ataques agudos breves de sinovite podem ocorrer nos joelhos
- A artropatia tende a ser progressiva apesar da remoção do ferro

Manifestações cardíacas

- O coração é difusamente aumentado
- Manifestação de apresentação em 15% dos pacientes sintomáticos
- Mais comum como insuficiência cardíaca congestiva (10% dos adultos jovens com a doença)
- Sintomas de insuficiência cardíaca congestiva podem desenvolver-se subitamente
- Arritmias cardíacas incluem extrassístoles supraventriculares, taquiarritmias paroxísticas, *flutter* atrial, fibrilação atrial e vários graus de bloqueio atrioventricular

Manifestações sexuais

- Hipogonadismo ocorre em ambos os sexos
- Pode anteceder outras características clínicas
- Perda da libido, impotência, amenorreia, atrofia testicular, ginecomastia e escassez de pelos (produção diminuída de gonadotrofinas pelo dano na função hipotalâmica-hipofisária causada pelo depósito de ferro)

TABELA 52.1 Exames para o diagnóstico da hemocromatose

Exame	Normal	Hemocromatose sintomática	Homozigoto com hemocromatose precoce e assintomática	Heterozigotos
Ferro plasmático µmol/L(µg/dL)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Geralmente elevado	Normal ou elevado
Capacidade total de ligação do ferro, µmol/L(µg/dL)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Normal ou elevado
Saturação de transferrina, (percentual)	22-46	50-100	50-100	Normal ou elevado
Ferritina sérica µg/L – homem mulher	30-250 15-150	900-6.000	200-500	Geralmente < 500
Ferro hepático, µg/g, de peso seco	300-1.400	6.000-1.8000	2.000-4.000	300-3.000
Índice de ferro hepático	< 1,0	> 2,0	1,5-2,0	< 2,0

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento em pacientes com hemocromatose é remover o excesso de ferro do organismo e proporcionar tratamento de suporte para os órgãos danificados.

A remoção do ferro é melhor realizada por meio de flebotomia de 500 mL, uma ou duas vezes por semana.

Para calcular a quantidade de ferro removida, deve-se estabelecer a equivalência de 1 mL de sangue para quase 0,5 mg de ferro.

As taxas saturação de transferrina permanecem elevadas até que toda a reserva de ferro disponível seja descartada. Em contraste, os níveis de ferritina plasmática caem progressivamente, evidenciando a diminuição gradual nas reservas de ferro. Considerando-se que 500 mL de sangue contêm 200 a 250 mg de ferro e que quantidades acima de 25 g de ferro devem ser removidas, a realização semanal de flebotomia pode ser necessária durante um ou dois anos e deve ser continuada até que a ferritina esteja com níveis abaixo de 50 µg/L. Após isso, esse procedimento deve ser realizado em intervalos apropriados a fim de manter os níveis de ferritina entre 50 e 100 µg/L, e geralmente uma flebotomia a cada três meses é suficiente.

A flebotomia é menos dispendiosa, mais conveniente e proporciona mais segurança do que os agentes quelantes parenterais, como a deferroxamina, para a maioria dos pacientes, e estes são indicados quando a anemia ou a hipoproteïnemia são suficientemente graves para contraindicar a flebotomia.

O quelante oral deferasirox é efetivo em casos de talassemia e sobrecarga de ferro secundária, mas seu papel na sobrecarga primária de ferro não está estabelecido.

O consumo de álcool deve ser evitado ou cessado, pois aumenta o risco de cirrose para pacientes com hemocromatose hereditária em quase 10 vezes.

O manejo de insuficiência hepática, falência cardíaca e diabetes é similar à terapia convencional para essas condições. A perda da libido e as mudanças nas características sexuais secundárias são tratadas com reposição de testosterona ou terapia com gonadotrofina.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A característica principal da hemocromatose é um aumento nos níveis de ferro corporais totais suficiente para causar dano tecidual. A associação de hepatomegalia, pigmentação da pele, diabetes, doença cardíaca, artropatia e hipogonadismo sugere essa condição.

Os níveis elevados de saturação de transferrina e de ferritina sérica são os exames mais úteis para o diagnóstico. Em função de a cirrose ser um determinante mais significativo do desfecho clínico, a realização de uma biópsia hepática é importante se o diagnóstico da hemocromatose não for feito precocemente durante o curso da doença. É decisivo diagnosticar a condição cedo para prevenir complicações como cirrose e câncer hepático. Para isso, um alto índice de suspeita é necessário.

LEITURAS RECOMENDADAS

Brissot P, Troadec MB, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Jouanolle AM, Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. Blood Rev. 2008;22(4):195-210.

Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil Sj, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology: basic principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.

Murray RK, Gross PL. Biochemical case histories. In: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, editors. *Harper's illustrated biochemistry*. 28th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. Chapter 54

Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2-3):78-86.

Phillips JD, Anderson KE. Disorders of iron metabolism. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U,

editors. *Williams hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 2429-34.

Powell LW. Hemochromatosis. In: Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2429-34.

Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2010;16(13):1587-97.

Trombocitopenia

Denise Lehugeur

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 18 anos, branco, hígido até cerca de um mês atrás, apresentou hepatite A. Há aproximadamente 15 dias, ele desenvolveu um quadro de fadiga intensa e palpitações aos esforços, petéquias e equimoses nos membros inferiores, gengivorragia e febre, motivos pelos quais procurou o serviço de emergência. Ao realizar exame, o paciente apresentou-se pálido, eupneico, com pressão arterial de 100/70 mmHg, frequência cardíaca de 116 bpm, frequência respiratória de 24 rpm e temperatura axilar de 38,5°C. Na orofaringe, foram observados sangramento gengival e petéquias no palato duro; no aparelho cardiovascular, ritmo cardíaco regular, 2 tempos, BNH, sopro sistólico FM+/4++; no aparelho respiratório, murmúrio vesicular uniformemente distribuído, sem ruídos adventícios. Na avaliação do abdome, este apresentou-se plano, com ruídos hidroaéreos aumentados, flácido, indolor, sem massas ou megalias; extremidades: pulsos amplos, sem edema, petéquias difusas nos membros inferiores. Realizou-se hemograma, a partir do qual foram obtidos os seguintes resultados: hematócrito de 21%, hemoglobina de 7,0 g/dL, volume corpuscular média (VCM) de 85 fL, hemoglobina corpuscular média (HCM) de 28 pg, CHCM de 34, RDW de 16, 1.200 leucócitos totais (400 segmentados, 0 eosinófilos, 0 basófilos, 50 monócitos, 750 linfócitos), 10.000 plaquetas, esfregaço do sangue periférico sem anormalidades. Após transfusão de plaquetas e início de antibioticoterapia de amplo espectro, o paciente foi encaminhado para avaliação da medula óssea.

DEFINIÇÃO

A contagem normal de plaquetas em adultos é determinada por meio da média de cerca de dois desvios-padrão de um grupo de indivíduos saudáveis, e ela varia de 150.000 a 450.000/ μ L, embora o nível para qualquer indivíduo seja mantido dentro de limites nítidos e estreitos dia a dia.

A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas menor do que 150.000/ μ L.

Uma queda recente de 50% na contagem plaquetária, ainda que esteja dentro dos valores de referência, pode indicar problemas clínicos sérios e requer um acompanhamento ativo. Entretanto, a trombocitopenia em geral não é diagnosticada clinicamente até que a contagem de plaquetas tenha sido reduzida a níveis significativos – abaixo de 50.000/ μ L.

EPIDEMIOLOGIA

A definição da epidemiologia depende da causa da doença. Deve-se considerar que 2,5% da população normal apresenta uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000, conforme mencionado anteriormente (desvio-padrão). A administração de heparina, quando utilizada em dose profilática contra tromboembolia venosa, evidencia um risco de trombocitopenia induzida por heparina de menos de 0,1%. Contudo, quando utilizada uma dose anticoagulante (e não profilática), o risco de desenvolver trombocitopenia induzida por heparina aumenta para 0,76%.

Trombopoiese

Com uma meia-vida de cerca de 10 dias, um volume sanguíneo de 5 L e um terço das plaquetas estocadas no baço, um adulto deve produzir, a cada dia, em

média cerca de 100 bilhões de plaquetas para manter uma contagem normal em condições estáveis, nível de produção que pode elevar-se muito sob condições de aumento da demanda. Em indivíduos normais, a produção de plaquetas é de aproximadamente 35.000 a 50.000/ μ L de sangue total por dia.

A trombopoiese depende do microambiente da medula óssea, da superfície celular e de fatores de crescimento hematopoiéticos solúveis, especialmente o fator de crescimento da célula-tronco (SCF) e a trombopoietina (Tpo), que são indispensáveis para a trombopoiese normal e estimulada *in vivo*.

Estudos têm observado que as plaquetas apresentam uma função de suporte endotelial por ligar os espaços endoteliais em vasos sanguíneos intactos. Estima-se que uma quantidade fixa de plaquetas de 7.000/ μ L/dia seja necessária para manter a hemostasia normal. Desse modo, parece haver uma necessidade fisiológica basal de plaquetas para evitar os sangramentos espontâneos. Essa necessidade aumenta em casos de febre, sepse, inflamação e utilização de certas medicações.

SINAIS E SINTOMAS

Pacientes com trombocitopenia podem ser assintomáticos, e é possível que a trombocitopenia seja primeiramente observada em um hemograma de rotina.

A apresentação sintomática da trombocitopenia é o sangramento, que ocorre em geral imediatamente após a lesão, inicialmente, na pele e nas membranas mucosas, e não envolve articulações e músculos.

Geralmente não há sangramentos cirúrgicos apenas pela redução no número de plaquetas, pelo menos até que a contagem de plaquetas seja menor do que 50.000/ μ L, e sangramentos espontâneos e clínicos não ocorrem até que a contagem de plaquetas seja menor do que 10.000 a 20.000/ μ L.

Os sangramentos de mucosa podem manifestar-se como **epistaxe** e **sangramento gengival**, e grandes **hemorragias bolhosas** podem surgir na mucosa bucal devido à falta de proteção vascular proporcionada pelo tecido submucoso.

O sangramento na pele é caracterizado pelo aparecimento de **petéquias**, **púrpuras** (petéquias confluentes) ou **equimoses** superficiais.

A **menorragia** (fluxo menstrual que não reduz após mais de três dias) e a **metrorragia** (sangramento uterino entre os períodos menstruais) são também de incidência

comum, e pode haver **sangramentos de cortes superficiais** persistentes e profusos.

Os pacientes com trombocitopenia apresentam predisposição para sangramento imediatamente após trauma vascular. Os **sangramentos pós-traumáticos** ou **pós-cirúrgicos** em geral respondem a medidas locais, porém podem persistir por horas ou dias depois da ocorrência de pequenas lesões.

Raramente há **sangramento no SNC**, mas quando ocorre é com frequência precedido por trauma; no entanto, trata-se da causa de morte mais comum devido à trombocitopenia.

PATOGÊNESE

Semelhante à série eritroide, os principais mecanismos que reduzem a contagem plaquetária são **produção diminuída** e **aumento da destruição** dessas células. Dois mecanismos adicionais são **trombocitopenia dilucional** e **distribucional**.

Antes de considerar o mecanismo da trombocitopenia, é imprescindível descartar a possibilidade de **pseudotrombocitopenia**, em que a contagem de plaquetas pode apresentar-se falsamente baixa devido a diversas situações clínicas como as seguintes:

- Quantidade inadequada de anticoagulante na amostra enviada para o hemograma, resultando em agregados plaquetários induzidos por trombina.
- Cerca de 0,1% dos indivíduos normais apresentam aglutininas EDTA-dependentes (anticoagulante utilizado no tubo que contém a amostra enviada ao hemograma) que podem causar agregação plaquetária.
- Após a administração do anticorpo monoclonal murino abciximabe.

Diminuição da produção de plaquetas. A produção de plaquetas pode estar prejudicada quando a medula óssea é suprimida ou danificada, quase sempre com diminuição simultânea da produção eritroide e leucocitária. Embora trombocitopenias congênitas sejam mais comumente diagnosticadas durante a infância, algumas condições são leves e não reconhecidas até que o indivíduo adulto realize um hemograma de rotina incluindo contagem de plaquetas (Quadro 53.1).

Aumento da destruição de plaquetas. O aumento da destruição de plaquetas é observado em diversas condições (ver Quadro 53.2).

QUADRO 53.1 Diminuição da produção de plaquetas

- **Após infecções virais** (p. ex., rubéola, caxumba, varicela, parvovírus, hepatite C, Epstein-Barr)
- **Após vacina contra sarampo com vírus vivo atenuado**
- **Agentes infecciosos que causam dano direto aos megacariócitos** (p. ex., HIV)
- **Após quimioterapia ou radioterapia nos sítios de produção plaquetária** (p. ex., irradiação nodal total)
- **Aplasia ou hipoplasia da medula óssea congênita ou adquirida**
- **Toxicidade direta do álcool**
- **Deficiência de folato e de vitamina B₁₂**

QUADRO 53.2 Aumento da destruição de plaquetas

- **Presença de anticorpos antiplaquetários autoimunes** (púrpura trombocitopênica imunológica [PTI], lúpus eritematoso sistêmico [LES])
- **Destruição aloimune** (pós-transfusão, neonatal, pós-transplante)
- **Coagulação intravascular disseminada (CIVD)**
- **Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)**
- **Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)**
- **Síndrome antifosfolípideo**
- **Síndrome HELLP** (anemia hemolítica [hemolysis], elevação das enzimas hepáticas [elevated liver function tests], trombocitopenia [low platelet count]) em gestantes)
- **Certas medicações** (principalmente heparina, quinina, quinidina e ácido valproico)
- **Após certas infecções** (p. ex., mononucleose infecciosa, citomegalovírus)
- **Infecção pelo HIV**
- **Destruição mecânica das plaquetas** (*bypass* cardiopulmonar, hemangiomas cavernosos gigantes [síndrome de Kasabach-Merri], grandes aneurismas aórticos, lesões metastáticas intravasculares ou intracardíacas)

Dilucional. Pacientes que apresentam perda sanguínea maciça e suporte transfusional com concentrado de hemácias desenvolverão uma trombocitopenia dilucional devido à inexistência de plaquetas no referido hemoderivado. A contagem usual de plaquetas em pacientes que recebem de 15 a 20 unidades de concentrado de hemácias em 24 horas é, respectivamente, de 47 a 100x10³/μL e de 25 a 61x10³/μL. Esse problema é contornado por meio da realização de transfusão do concentrado de plaquetas em pacientes que recebem mais de 20 unidades de concentrado de hemácias em 24 horas.

Distribucional. Normalmente, cerca de 33% das plaquetas circulantes são sequestradas no baço, onde elas estão em equilíbrio com as plaquetas circulantes. O sequestro esplênico das plaquetas pode aumentar para até 90% em pacientes com esplenomegalia congestiva devido à hipertensão porta, embora a massa total de

plaquetas e a sobrevivência delas permaneça relativamente normal. Dessa forma, pacientes com esplenomegalia e hiperesplenismo podem apresentar graus significativos de aparente trombocitopenia (com ou sem anemia e leucopenia), mas raramente apresentam sangramento clínico, uma vez que a massa total de plaquetas disponível geralmente é normal.

DIAGNÓSTICO

■ Avaliação clínica

Não há exame que substitua história familiar e clínica e exame físico acurados, porém uma contagem de plaquetas que não faz sentido dentro do contexto clínico deve ser repetida antes que uma avaliação extensiva seja realizada.

História médica geral

Condições associadas à trombocitopenia

Certas condições são óbvias e podem ser imediatamente reconhecidas pelo clínico (Quadro 53.3).

Medicações

É necessário revisar a lista de medicações que podem estar associadas ao desenvolvimento de trombocitopenia e que estejam sendo utilizadas pelo paciente (Tab. 53.1).

QUADRO 53.3 Condições associadas à trombocitopenia

- Doença hematológica previamente diagnosticada (p. ex., leucemias agudas e crônicas, doença mieloproliferativa ou síndrome mielodisplásica)
- Doenças não hematológicas (p. ex., eclâmpsia, sepse, coagulação intravascular disseminada, choque anafilático, hipotermia, transfusão maciça)
- História familiar de sangramento e/ou trombocitopenia
- Vacinação recente com vírus vivo
- Precário estado nutricional (especialmente em idosos e alcoolistas)
- Gestação (especialmente ao final do terceiro trimestre ou no início do trabalho de parto, mas também em casos de história de PTI ou PTT-SHU, ou de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia)
- Transplante recente de órgão de um doador sensibilizado a aloantígenos plaquetários
- Transfusão recente de produto contendo plaquetas em um receptor alossensibilizado
- Infecções
 - Infecção viral recente
 - Infecção recente por riquetsia
 - Malária
 - Dengue
 - Leptospirose
 - Meningococcemia
 - Febre da mordida do rato
 - Infecção por hantavírus
 - Outras febres virais hemorrágicas (p. ex., ebola, febre de Lassa)

TABELA 53.1 Fármacos que causam trombocitopenia

Fármaco	Nível de evidência		Sangramento	
	(Número de estudos)		(Número de estudos)	
	I (Definitivo)	II (Provável)	Maior	Menor
Abciximabe	5	25	3	3
Acetaminofeno	0	2	2	1
Acetazolamida	1	2	1	0
Aciclovir	3	7	0	1
Ácido fusídico	0	2	0	0
Ácido paraminossalicílico	5	7	1	7
Aminoglutetimida	1	1	1	0
Ampicilina	1	0	1	1
Atorvastatina	1	0	–	–
Benzotropina	1	0	0	0
Bleomicina	0	5	0	0
Carbamazepina	3	7	0	1
Cefalosporina	0	6	0	0
Clordiazepóxido	0	2	–	–
Clorotiazida	3	2	0	1
Clorpromazina	2	1	0	0
Clorpropamida	0	2	–	–
Cimetidina	3	10	0	1
Ciprofloxacino	1	0	0	0
Clopidogrel	0	2	–	–
Clozapina	2	1	0	0
Ciclosporina	1	1	0	0
Desmopressina	1	0	0	0
Diazepam	1	1	0	0
Diazóxido	1	0	0	0
Diclofenaco	0	2	0	2
Digoxina	0	2	0	2
Diltiazem	0	2	0	0
Doxepina	1	0	0	0
Enalapril	1	0	0	0
Eptifibatide	1	5	0	0

Também se deve incluir qualquer produto sem re-
ceituário médico, como fitoterápicos e bebidas contendo
quinina.

TABELA 53.1 Fármacos que causam trombocitopenia
(continuação)

Fármaco	Nível de evidência		Sangramento	
	(Número de estudos)		(Número de estudos)	
	I (Definitivo)	II (Provável)	Maior	Menor
Famotidina	0	3	0	0
Fenitoína	4	5	0	0
Flufenazina	1	0	0	0
Furosemida	1	0	0	0
Ganciclovir	2	0	1	0
Gentamicina	1	0	0	0
Haloperidol	2	0	0	0
Hidantoína	0	2	2	0
Hidroclorotiazida	1	0	0	2
Hidroxiureia	1	0	0	0
Indinavir	2	0	–	–
Interferon	1	5	1	6
Levamisol	2	0	0	0
Lotrafiban	0	5	–	–
L-triptofano	1	0	0	0
Mesalazina	1	0	–	–
Metilfenidato	1	0	0	0
Moxalactam	1	0	0	0
Naproxeno	0	3	–	–
Octreotida	1	0	–	–
Olanzapina	1	1	0	0
Ondansetron	4	0	0	0
Oxitetraciclina	1	0	0	0
Oxifembutazona	1	0	0	2
Penicilamina	1	0	0	0
Penicilina	1	0	1	0
Pentoxifilina	1	0	–	–
Piroxicam	1	1	0	0
Plicamicina	1	0	0	0

As medicações podem causar trombocitopenia devido à
indução da destruição periférica de plaquetas, à produção de
aplasia ou hipoplasia da medula óssea ou ao agravamento
de um distúrbio plaquetário subjacente.

O tempo de início do sangramento clínico ou do pri-
meiro reconhecimento da trombocitopenia com o uso das

TABELA 53.1 Fármacos que causam trombocitopenia (continuação)

Fármaco	Nível de evidência		Sangramento	
	(Número de estudos)		(Número de estudos)	
	I (Definitivo)	II (Provável)	Maior	Menor
Prednisona	7	0	0	0
Procainamida	2	3	0	0
Proclorperazina	1	0	0	0
Pirimetamina	1	0	0	0
Quinidina	6	6	5	18
Quinina	1	7	6	12
Ranitidina	1	4	0	0
Remoxiprida	1	0	0	0
Rifampim	5	7	1	7
Rituximabe	1	0	–	–
Roxifiban	0	2	–	–
Sinvastatina	0	2	–	–
Salicilato de sódio	1	0	0	0
Sulfadiazina	1	0	1	0
Sulfametoxi- piridina	0	3	–	–
Sulfapiridina	0	2	–	–
Sulfassalazina	3	2	0	0
Sulfatiazol	3	1	4	1
Sulfametoxazol- trimetoprima	4	3	6	3
Suramina	0	5	0	0
Teicoplanina	1	0	0	0
Terbinafina	0	2	–	–
Ticlopidina	1	2	3	1
Tranilcipromina	1	0	0	0
Vacina contra sarampo (vírus vivo atenuado)	2	1	0	1
Vacina recombinante contra hepatite B	2	2	0	0
Valproato	7	1	1	0
Vancomicina	2	1	1	0

medicações deve ser explorado detalhadamente, pois isso pode destacar o agente mais provável.

Viagens recentes

A presença de febre e trombocitopenia em um adulto ou em uma criança que viajou recentemente pode indicar infecção.

História de sangramentos

Os pacientes com suspeita de um distúrbio hemorrágico devem ser questionados sobre:

- problemas de sangramentos no passado;
- história de anemia responsiva ao ferro;
- sangramentos com procedimentos cirúrgicos e extrações dentárias;
- história de transfusão;
- características do fluxo menstrual.

Exame físico

Há áreas críticas que devem ser examinadas e que incluem (mas não são limitadas) a realização dos seguintes exames:

- Fundoscopia para evidência de sangramento, uma vez que o sangramento no SNC é a maior causa de morte em paciente trombocitopênico.
- Exame físico para identificar linfadenopatias, hepatoesplenomegalia e outras massas que podem sugerir a existência de distúrbio disseminado.
- Exame da pele: essa etapa do exame deve ser a mais detalhada, já que o sangramento na pele é um dos achados mais comuns na trombocitopenia.

Exames laboratoriais

Deve-se iniciar os exames laboratoriais com a realização de hemograma completo com esfregaço.

Hemograma com esfregaço

O padrão-ouro para a avaliação de trombocitopenia de qualquer causa é o exame do esfregaço do sangue periférico preparado de uma amostra fresca de sangue não anticoagulado.

O esfregaço periférico proporciona uma estimativa do número de plaquetas, determina a presença ou a ausência de agregados plaquetários, a morfologia das plaquetas, bem como a avaliação de alterações associadas das séries branca e eritroide (Tab. 53.2 e Quadros 53.4 e 53.5).

- Pseudotrombocitopenia e artefatos: deve-se confirmar se a plaquetopenia é verdadeira, e não causada por artefatos ou troca de amostra.
Pode haver uma contagem baixa de plaquetas devido à anticoagulação inadequada da amostra ou à agregação das plaquetas induzida por EDTA,

observando-se a existência de agregados plaquetários no esfregaço.

- Morfologia plaquetária anormal: há diversos distúrbios trombocitopênicos congênitos que podem ser diagnosticados após a realização do exame do esfregaço em virtude das alterações no tamanho das plaquetas, dos grânulos plaquetários anormais e/ou de inclusões neutrofílicas. Muitos desses pacientes são inicial e erroneamente diagnosticados com PTI (Tab. 53.2).

Exame da medula óssea

A realização de aspirado e biópsia de medula óssea é indicada em praticamente todos os pacientes com trom-

bocitopenia grave o suficiente para constituir um risco de sangramento maior. O paciente com menos de 60 anos e com trombocitopenia isolada, cujos exame físico, hemograma completo e exame do esfregaço periférico não sugerem outras etiologias para a trombocitopenia e, portanto, apresenta um diagnóstico clínico de PTI não deve realizar esses exames.

Em pacientes acima de 60 anos, trombocitopenia isolada pode ser a anormalidade inicial da mielodisplasia, e, por conseguinte, o exame da medula óssea é apropriado.

Embora seja possível determinar se a trombocitopenia é causada devido à diminuição da produção ou ao aumento da destruição com as demais informações clínicas e laboratoriais citadas, a única maneira definitiva de confirmar essas possibilidades é por meio do exame da medula óssea.

QUADRO 53.4 Achados no hemograma relacionados à diminuição da produção plaquetária

- Blastos circulantes (leucemia)
- Aspecto leucoeritroblástico (eritrócitos em gota ou dacriócitos, série eritroide nucleada e precursores mieloides jovens no sangue periférico) (invasão da medula óssea por tumor, fibrose, infecção granulomatosa)
- Outras citopenias, com ou sem macrocitose, monocitose ou diminuição da lobulação neutrofílica (pseudo-Pelger-Hüet) (mielodisplasia)
- Macro-ovalócitos com hipersegmentação dos neutrófilos (deficiência de vitamina B₁₂ ou folato)

QUADRO 53.5 Achados no hemograma relacionados ao aumento da destruição periférica de plaquetas

- Aspecto microangiopático (eritrócitos fragmentados, anemia hemolítica e elevação da desidrogenase láctica sérica) (coagulação intravascular disseminada [CIVD], púrpura trombocitopênica trombótica [PTT], síndrome hemolítico-urêmica [SHU])
- Macroplaquetas no esfregaço periférico (não associadas a sangramento abundante e indicando presença de plaquetas jovens e hemostaticamente ativas e destruição periférica)

TABELA 53.2 Síndromes associadas a alterações da morfologia plaquetária

	Anomalia de May-Hegglin	Síndrome de Alport ou nefrite hereditária	Síndrome de Bernard-Soulier	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia ligada ao X (7)	Outras trombocitopenias hereditárias com macroplaquetas (4)
Características	Plaquetas gigantes (VPM 30-80 fL) Trombocitopenia leve a moderada Inclusões nos leucócitos	Macroplaquetas (VPM 20-27 fL) Trombocitopenia leve Inclusões leucocitárias Hematúria Insuficiência renal progressiva Surdez Anormalidades oculares (p. ex., catarata)	Plaquetas gigantes Trombocitopenia leve Disfunção plaquetária (ausência da GPIb-IX-V)	Plaquetas pequenas (VPM 3-5 fL) Trombocitopenia moderada a grave Imunodeficiência Eczema	Plaquetas pequenas Trombocitopenia persistente ou intermitente	Síndrome velocardiofacial Macrotrombocitopenia mediterrânea Doença de von Willebrand tipo plaquetário Síndrome de Flechtner Síndrome de Sebastian Síndrome de Epstein
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica recessiva	Ligada ao X	Ligada ao X	–
Tendência hemorrágica	Ausente ou leve	Ausente	Moderada a grave	Moderada	Leve	–

VPM, volume plaquetário médio.

TRATAMENTO

A causa subjacente e a história natural do distúrbio trombocitopênico determina a abordagem terapêutica (Quadro 53.6).

Em qualquer situação clínica, o risco de sangramento do paciente trombocitopênico pode ser reduzido evitando-se o uso de drogas que prejudiquem a hemostasia (p. ex., álcool, agentes antiplaquetários, anticoagulantes) e procedimentos invasivos (p. ex., injeções intramusculares). Havendo suspeita de trombocitopenia induzida por droga, deve-se interromper a administração de todas as medicações sempre que possível.

Independentemente do mecanismo causador da trombocitopenia, episódios de sangramentos com risco de vida devem ser tratados por meio de transfusão de plaquetas.

A decisão de realizar transfusão profilaticamente é guiada, em linhas gerais, da seguinte forma:

- Pacientes com distúrbios trombocitopênicos crônicos, caracterizados por aumento da destruição plaquetária (p. ex., PTI) ou diminuição da produção crônica (p. ex., anemia aplásica, mielodisplasia), podem tolerar longos períodos de trombocitopenia grave sem haver sangramento maior.
- Uma transfusão profilática pode determinar aloimunização contra antígenos leucocitários humanos (HLA) ou contra antígenos plaquetários, estabelecendo um risco para as futuras transfusões de plaquetas de caráter terapêutico, e a transfusão profilática está raramente indicada para esses pacientes.
- Havendo um risco de sangramento maior, mesmo que transitório, como traumas e determinadas cirurgias, a contagem de plaquetas deve ser mantida acima de $50 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Procedimentos mais invasivos, como toracocentese, paracentese e biópsia hepática, geralmente não são associados a sangramento excessivo se a contagem de plaquetas for maior que $50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

QUADRO 53.6 Fatores relevantes no manejo da trombocitopenia

- Extensão do sangramento
- Comorbidades que predisõem a sangramentos
- Complicações de tratamentos específicos
- Atividades e estilo de vida
- Tolerância aos efeitos colaterais
- Intervenções potenciais que possam causar sangramento
- Acessibilidade ao atendimento médico
- Necessidade de medicações que possam determinar risco de sangramentos

- Transfusão profilática de plaquetas não deve ser realizada em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, púrpura trombocitopênica trombótica ou síndrome hemolítico-urêmica, pois pode haver agravamento das complicações trombóticas mediadas por plaquetas.

O Quadro 53.7 e a Tabela 53.3 reúnem outras informações importantes.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O medulograma evidencia hipocelularidade difusa devido à redução global das três séries hematopoiéticas, confirmada pela biópsia de medula óssea, sem aumento de blastos, alterações mielodisplásicas ou megaloblásticas, infiltração por neoplasias ou presença de granulomas, sendo firmado o diagnóstico de aplasia de medula óssea.

Um paciente previamente hígido pode desenvolver pancitopenia decorrente da interrupção da produção hematopoiética por lesão à célula-tronco, que pode ser causada, por exemplo, por agente infeccioso viral, como os vírus das hepatites A, B ou C. Em termos clínicos, a

QUADRO 53.7 Indicações para transfusão profilática de plaquetas

- Sem sinais clínicos de sangramentos: **plaquetas < 10.000/ μL**
- Com sinais de sangramentos: **plaquetas < 20.000/ μL**
- CIVD, transfusão maciça e antes de procedimentos invasivos: **plaquetas < 50.000/ μL**
- Cirurgias maiores, neurocirurgia e cirurgias oftalmológicas: **plaquetas < 100.000/ μL**

TABELA 53.3 Condições associadas à rápida destruição de plaquetas transfundidas

Imunomediada	Não Imunomediada
Anticorpos HLA classe I	Esplenomegalia
Formação de aloanticorpos plaquetas-específicos	Drogas (anfotericina B, outros antibióticos)
Autoanticorpos plaquetas-específicos	Sepse e febre
Imunocomplexos circulantes	Coagulação intravascular disseminada
	Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro

seguinte tríade deve ser observada: síndrome anêmica (fadiga, palpitações aos esforços, palidez, taquicardia), quadro febril (temperatura axilar de 38,5°C) e sangramentos (epistaxe, gengivorragia, petéquias, equimoses) pelo déficit de produção.

A leucopenia (neutropênica e linfocitopênica) causa um risco aumentado de infecções graves. Assim, a investigação de um foco infeccioso, associado à terapia empírica com antibióticos de amplo espectro, em especial com cobertura para gram-negativos (que desencadeiam sepse potencialmente fatal em até 24 horas na presença de neutropenia) é uma medida imediata, bem como a transfusão de plaquetas, uma vez que o paciente apresenta plaquetopenia grave devido a sangramentos ativos.

Deve-se considerar que as transfusões são restritas nesses pacientes se não houver clara indicação, em decorrência da aloimunização, que pode complicar a realização de um transplante de medula óssea quando indicado.

LEITURAS RECOMENDADAS

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The IPT syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.

D'Andrea G, Chetta M, Margaglione M. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. *Blood Transfus*. 2009;7(4):278-92.

Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-84.

George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:153-8.

Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:147-52.

Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci*. 2009;41(2):127-33.

Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2010;91(1):1-19.

Coagulação: distúrbios hemorrágicos

Jordana de Fraga Guimarães

CASOS CLÍNICOS

A) Uma paciente do sexo feminino, 32 anos, branca, comparece ao serviço de emergência devido a cefaleia difusa, fadiga, sonolência e sangramento gengival com início há dois dias. A paciente não apresenta história médica prévia. Ela relata não ter nenhuma alergia medicamentosa significativa e afirma utilizar anticoncepcional oral. Ao realizar exame, verificam-se sinais vitais normais, assim como os exames cardiorrespiratório e abdominal. Observam-se petéquias nos membros inferiores. A partir da investigação preliminar, foram obtidos os seguintes resultados dos exames: hemoglobina de 7,2 g/dL (esquizócitos presentes no esfregaço de sangue periférico), plaquetas de 18.000/ μ L, INR de 1,1, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 32 s, D-dímero negativo, desidrogenase láctica (LDH) de 2.568 U/L, creatinina de 0,98 mg/dL.

B) Uma paciente do sexo feminino, 18 anos, branca, comparece ao serviço de emergência com sangramento excessivo após extração dentária oito horas antes da chegada ao hospital. A paciente não apresenta história médica prévia. Ela relata história prévia de menorragia e afirma não utilizar nenhuma medicação, incluindo aspirina. No exame físico, não são evidenciados achados exceto por sangramento no local do procedimento relatado. A partir da investigação preliminar, obtiveram-se os seguintes resultados dos exames: hemoglobina de 10 g/dL, plaquetas de 185.000/ μ L, desidrogenase láctica (LDH) de 195 U/L, INR de 1,1, TTPa de 42 s (normaliza com o teste de mistura), D-dímero negativo, tempo de sangramento de 11 minutos, atividade do fator VIII de 58%.

INTRODUÇÃO: PRINCÍPIOS DA HEMOSTASIA

A hemostasia refere-se ao mecanismo fisiológico que previne a perda de sangue que ocorre após alguma lesão vascular no organismo. Geralmente, predominam na corrente sanguínea os componentes anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula quando está circulando pelos vasos sanguíneos. Entretanto, quando há ruptura de um vaso, os pró-coagulantes tornam-se ativados na

área de lesão tecidual e sobrepujam os anticoagulantes. É possível distinguir dois componentes:

- **Hemostasia primária** (responsável pelo pronto estancamento do sangramento por meio da constrição vascular e da formação do trombo ou do tampão plaquetário) (Fig. 54.1).
- **Hemostasia secundária** (implicada na prevenção do ressangramento por meio da estabilização do trombo com a formação da rede de fibrina, formando o coágulo) (Fig. 54.2).

Sistema fibrinolítico: ao mesmo tempo em que é formado o trombo para o controle do sangramento, é iniciado um processo de controle da trombose excessiva. Esse processo visa a dissolver o coágulo e restaurar a integridade vascular. Inicialmente, o endotélio libera o ativador do plasminogênio tecidual (tPA). Este converte o plasminogênio circulante em plasmina, a qual apresenta a capacidade de degradar os polímeros de fibrina, originando os D-dímeros. O endotélio libera o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), que degrada o tPA. Os anticoagulantes endógenos fisiológicos são compostos por antitrombina III, proteína C, proteína S e TFPI.

ABORDAGEM DO PACIENTE COM SANGRAMENTO

As discrasias hemorrágicas podem ser classificadas, grosso modo, de acordo com o sistema envolvido em sua causa: distúrbios das plaquetas e distúrbios da coagulação. Os defeitos na **hemostasia primária** (*plaquetas*) são geralmente caracterizados por sangramento superficial envolvendo a pele ou as membranas mucosas. Sinais como petéquias, sangramento em mucosas e hematomas apresentam-se comumente. Sangramentos em pacientes com alteração da hemostasia primária em geral ocorrem imediatamente após o trauma e não recorrem após parada. Ao contrário,

sangramentos que são causados devido a defeitos na **hemostasia secundária**, como em um paciente com hemofilia, geralmente envolvem tecidos profundos e podem resultar na formação de hematoma intramuscular, hemartrose, hemorragias retroperitoneal, gastrointestinal, geniturinária e cerebral. As hemartroses manifestam-se quase exclusivamente em casos de hemofilia e von Willebrand tipo III (deficiência grave). O sangramento nesses indivíduos pode ocorrer algum tempo após o trauma, evidenciando a inabilidade de o tampão plaquetário ser estabilizado de forma correta. Eventualmente, uma doença congênita pode ser percebida apenas na idade adulta devido à falta de eventos que exigissem mais da hemostasia (p. ex., von Willebrand diagnosticado devido a menorragia na adolescência sem história de extração dentária) e à inexistência de história familiar da doença, embora isso não descarte a possibilidade de ocorrência (cerca de 30% dos casos de hemofilia são causados por mutações novas, não herdadas).

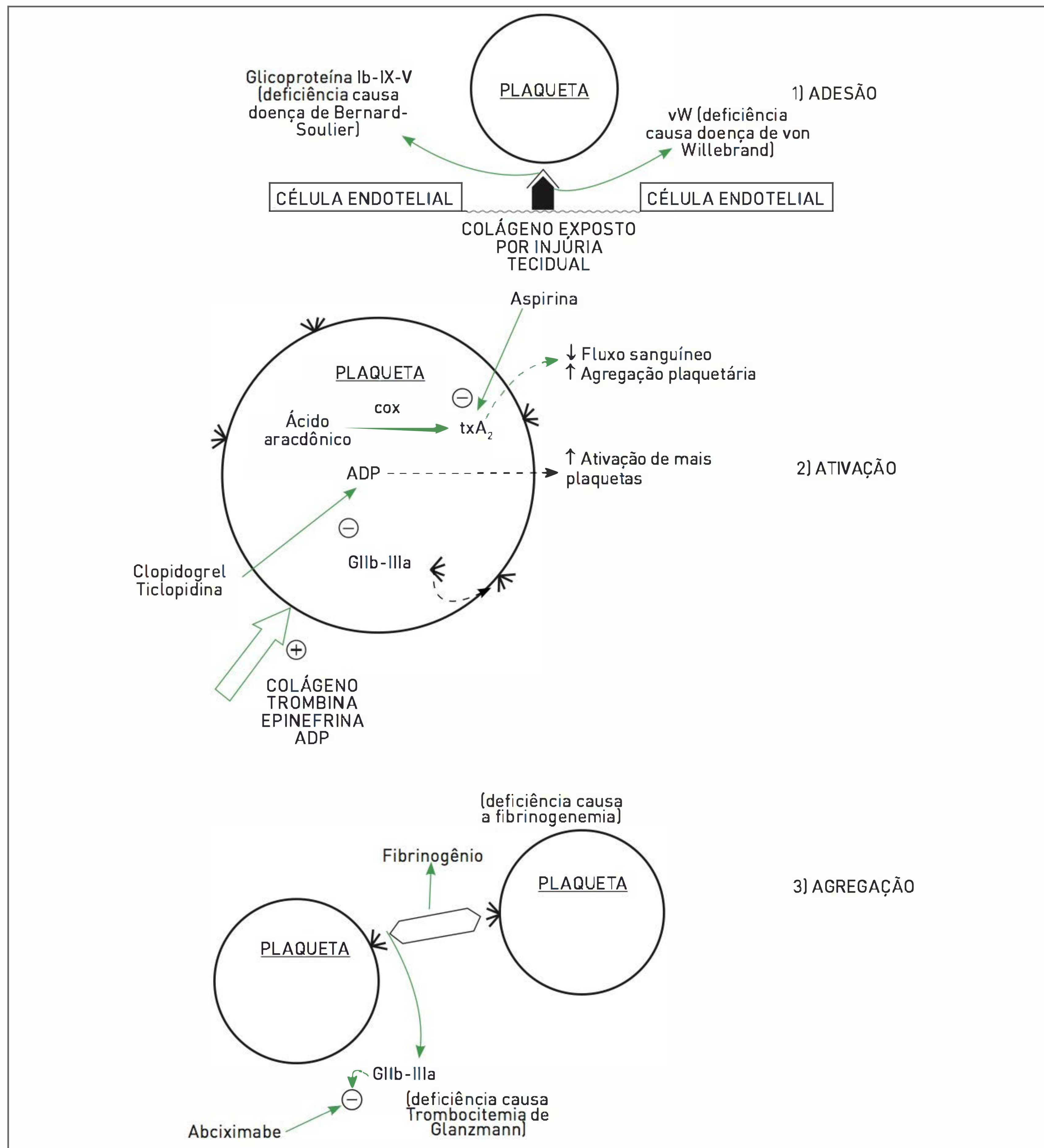
PROVAS BÁSICAS DE COAGULAÇÃO (TAB. 54.1)

Tempo de protrombina (TP). OTP avalia os fatores V, VII e X (via extrínseca ou tecidual), a protrombina (fator II) e o fibrinogênio (fator I). Os valores desse teste não se apresentam alterados em caso de deficiência de fator VIII, IX, XI e XII. Doenças hepáticas, assim como defi-

TABELA 54.1 Alterações das provas da coagulação e causas mais frequentes

Nº de plaquetas	Tempo de sangramento	Tempo de protrombina	Causas mais frequentes	
			TTPa adquiridas	Congênitas
N N	A N	Doença hepática, terapia com cumarínicos, deficiência de vitamina K, CIVD	Deficiência de fator VII	
N N	N A	Terapia com heparina, inibidores da coagulação peso molecular	Hemofilia A ou B, deficiência de fator XI, XII, pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular	
N N	A A	Uso de heparina, doença hepática, deficiência de vitamina K, CIVD, fibrinogenólise	Deficiência de fator V, X, protrombina, disfibrinogenemias	
D A	N N	Púrpura trombocitopênica idiopática, secundária a drogas	Síndrome de Wiskott-Aldrich, etc.	
N ou A	A N N	Trombocitemia, drogas, uremia, disproteinemias	Defeitos funcionais hereditários	
N A	N A		Doença de von Willebrand	
N N	N N	Púrpura alérgica, drogas, escorbuto, etc.	Deficiência de fator XIII, telangiectasia	

N, normal; A, aumentado; D, diminuído.

**FIGURA 54.1**

Hemostasia primária: as plaquetas são os componentes com destaque nesse momento. De início, o vaso lesado sofre constrição mediada principalmente por espasmo miogênico local, desencadeado pela lesão direta da parede vascular. 1) **Adesão:** as plaquetas circulantes *aderem* ao subendotélio devido à exposição de fibras de colágeno no sítio de lesão vascular. Os receptores da membrana plaquetária, glicoproteína Ib-IX-V, ligam-se ao colágeno. Essa ligação é estabilizada pelo fator de von Willebrand (vW), uma proteína circulante produzida pelas células endoteliais. Após a adesão, as plaquetas sofrem *ativação*. 2) **Ativação:** com esse processo, essas células degranulam, emitem pseudópodos e ganham a capacidade de se agregar umas às outras. As substâncias que acarretam ativação plaquetária são o colágeno, a trombina, o ADP e a epinefrina. As plaquetas ativadas liberam, ainda, tromboxano A₂ (txA₂) (derivado do ácido aracdônico a partir da ação da enzima cicloxigenase) e ADP, que apresentam a propriedade de amplificar esse processo. A próxima etapa é a *agregação* plaquetária. 3) **Agregação:** as plaquetas ligam-se umas às outras através das glicoproteínas IIb/IIIa, que utilizam como ponte o fibrinogênio circulante. A hemostasia primária é suficiente para estancar o sangramento se a lesão vascular for pequena.

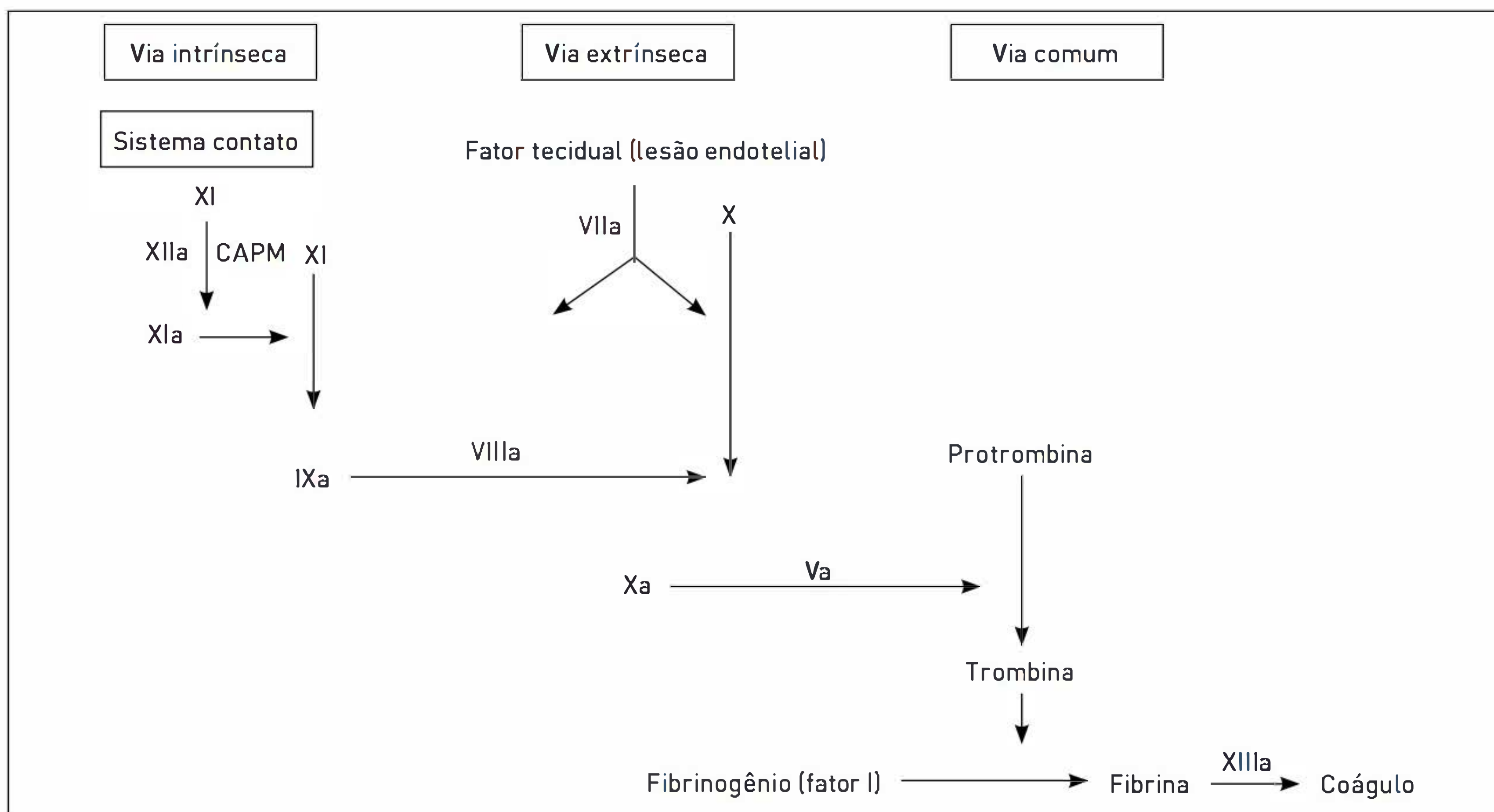


FIGURA 54.2

Hemostasia secundária: entra em ação a cascata da coagulação. O objetivo é estabilizar o trombo plaquetário. Para isso, é necessário transformar o fibrinogênio plasmático em fibrina. A cascata da coagulação corresponde a um sistema com diversas formas inativas de enzimas proteolíticas que são convertidas em suas formas ativadas e, com isso, desencadeiam reações sucessivas. O último fator, a protrombina (fator II), ativa a trombina (fator IIa), a qual é responsável pela conversão do fibrinogênio plasmático (fator I) em fibrina, formando o coágulo. Todos os fatores de coagulação são sintetizados nos hepatócitos, entre os quais são dependentes de vitamina K (inibidos pela varfarina) os seguintes: II, VII, IX e X. O fator VIII (anti-hemofílico), para não ser degradado na circulação, tem de ser estabilizado pelo fator de von Willebrand. Há dois mecanismos que desencadeiam a cascata da coagulação, provavelmente os dois ocorram ao mesmo tempo: a via intrínseca e a via extrínseca (*in vivo* esta última parece ser a principal); a partir de um certo ponto, elas seguem uma via comum. O processo da primeira inicia no sistema intravascular e é mais lento, enquanto o da segunda ocorre nos tecidos adjacentes. O estímulo para iniciar o mecanismo da via extrínseca é o fator tecidual ou a tromboplastina tecidual existente nas células do tecido subendotelial, e o da via intrínseca é a exposição do colágeno.

ciência de vitamina K, alteram seus valores. O resultado atualmente é realizado por meio de um índice normatizado internacional, o INR (*international normalized ratio*), visando à comparação dos valores obtidos entre laboratórios distintos, devido a diferenças na tromboplastina utilizada. **Esse teste é utilizado para monitorar o uso dos anticoagulantes cumarínicos (varfarina).**

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa ou KTTp). Esse teste avalia a maioria dos fatores de coagulação (via intrínseca e comum), exceto os fatores VII e XIII. Não está indicado como *screening* pré-operatório, exceto se houver suspeita clínica. Ele encontra-se prolongado em caso de deficiência de fator I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B), X, XI e XII, podendo estar prolongado também quando há anticoagulante lúpico (sem distúrbio hemorrágico associado). **Os valores do TTPa não são alterados com o uso da heparina de baixo peso molecular. Esse teste**

é indicado para monitorar a terapia com heparina não fracionada.

Tempo de sangramento. A partir do tempo de sangramento, é possível medir a formação do tampão plaquetário, primeira etapa da coagulação. Os valores normais são de 4 a 7 minutos. Encontra-se prolongado em casos de doenças como von Willebrand, deficiência de fator V e fibrinogênio, defeitos funcionais das plaquetas, como uremia e uso de drogas (principalmente o ácido acetilsalicílico). Contagens de plaquetas menores do que 100.000/ μ l invalidam o teste. Ele não tem valor como *screening* pré-operatório. Esse teste apresenta alta variabilidade devido à falta de padronização da técnica na maioria dos laboratórios.

Teste de mistura. Um TTPa prolongado pode ser decorrente da deficiência de um fator de coagulação ou da presença, no plasma, de um inibidor de um fator de

coagulação específico (p. ex., anticoagulante lúpico). Mistura-se um volume de plasma do paciente com um mesmo volume de um doador saudável. Se o TTPa for corrigido após o procedimento, o prolongamento previamente observado foi ocasionado devido a deficiência de um fator que pode agora a ser elucidada. Entretanto, se o TTPa não for corrigido (permanecer prolongado), o prolongamento foi causado pela presença de um inibidor.

PRINCIPAIS DOENÇAS DA HEMOSTASIA PRIMÁRIA

■ Púrpura trombocitopênica idiopática

Definição

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) ou autoimune é uma condição primária adquirida em que autoanticorpos são formados agindo contra as plaquetas. Assim, as plaquetas opsonizadas são reconhecidas pelos macrófagos, no baço, e destruídas. A única manifestação é a trombocitopenia isolada, e a consequência desta é o aparecimento de petéquias e púrpuras.

Epidemiologia

Essa doença, em adultos, apresenta pico de incidência entre 20 e 50 anos. Há um predomínio de ocorrência em mulheres (2:1). Em crianças, a PTI tem pico de incidência aos 5 anos, não havendo predomínio de incidência conforme o sexo.

Patogênese

Como citado anteriormente, são formados autoanticorpos da classe IgG direcionados contra as plaquetas, cujo antígeno mais envolvido é a glicoproteína de membrana GPIIb/IIIa. No baço e, em menor extensão, no fígado, os macrófagos com receptores Fc do sistema reticulo-endotelial reconhecem as plaquetas opsonizadas e as destroem. A meia-vida dessas plaquetas, que era de 7 a 10 dias, passa a ser, então, de apenas algumas horas.

Sinais e sintomas

Clinicamente, é possível distinguir duas formas de apresentação: PTI aguda ou infantil e PTI crônica ou do adulto. A PTI aguda ocorre frequentemente duas a três semanas após uma infecção viral e é autolimitada, ou seja, remite em 90% dos casos em um período de até seis meses. A forma do adulto é geralmente de uma doença crônica sem relação frequente com infecções virais, cuja remissão ocorre em menos de 10% dos casos. Essa forma geralmente apresenta um início insidioso e um curso cíclico. Os sintomas relatados pelos pacientes afetados são sangramento de mucosas e pele. Os tipos comuns de sangramento são epistaxe, sangramento oral, menorragia,

púrpura e petéquia. Tipicamente, a púrpura e a petéquia em caso de PTI são assintomáticas e não palpáveis. Essas são características que diferenciam essa púrpura das que surgem nas vasculites, que são palpáveis. Os sangramentos graves ocorrem quando as plaquetas estão em níveis menores do que 10.000 células/mm³. Há sangramento fatal quando os níveis das plaquetas estão menores do que 5.000/mm³, mesmo assim raramente ocorre sangramento cerebral. Não há sangramento visceral e de tecidos profundos, com a formação de hematoma, como em casos de distúrbios de coagulação – por exemplo, nas hemofilias. O diagnóstico de PTI é realizado por exclusão. As formas secundárias da doença devem ser descartadas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípideo, estados de imunodeficiência (deficiência de IgA), doenças linfoproliferativas (p. ex., leucemia linfocítica crônica, linfoma, etc.), infecção pelo vírus da hepatite C e pelo HIV e terapia com drogas, como heparina e quinidina.

Diagnóstico

Hemograma ■ O principal achado laboratorial no hemograma é a trombocitopenia (redução do número absoluto de plaquetas no plasma). Valores baixos, como menos de 10.000 células/mm³, podem ocorrer. As outras linhagens hematopoiéticas apresentam-se normais, e o esfregaço do sangue periférico evidencia morfologia normal, exceto pelo aumento do tamanho das plaquetas (megatrombócitos). Esse achado é compatível com plaquetas jovens e representa uma compensação da medula óssea, que aumenta a produção de megacariócitos em resposta à destruição periférica das plaquetas.

Exame da medula óssea ■ A medula óssea apresenta-se normal. O único achado possível é o aumento do número de megacariócitos. Não é necessário realizar o exame da medula em todos os indivíduos, mas ele é muito recomendado para aqueles com mais de 60 anos a fim de descartar diagnóstico de síndromes mielodisplásicas.

Provas de coagulação ■ O tempo de trombina e o tempo de tromboplastina parcial ativado encontram-se normais.

Outros exames ■ Devem ser descartadas possibilidades de outras causas secundárias de púrpura trombocitopênica em adultos com PTI. Dessa forma, além do hemograma, das provas de coagulação e do exame da medula óssea, esses pacientes devem realizar idealmente testes sorológicos para o vírus da hepatite B, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o toxoplasma e o HIV.

Tratamento

A forma que afeta as crianças geralmente é a de uma doença autolimitada e que apresenta remissão espontânea

na maioria das vezes; por isso o tratamento raramente é necessário. Já a doença, nos adultos, quase invariavelmente necessita de tratamento. O tratamento está indicado para os pacientes com sintomas e/ou contagem de plaquetas menores do que 20.000 a 30.000 células/mm³. Inicialmente, administra-se prednisona de 1 a 2 mg/kg/dia, por 4 a 6 semanas. Esse fármaco age diminuindo a afinidade dos macrófagos do baço pelas plaquetas recobertas com anticorpos. A contagem de plaquetas começa a subir na primeira semana, e a normalização ocorre em geral até a terceira semana em aproximadamente 80% dos casos. Após 4 a 6 semanas, a dose deve ser ajustada e mantida para a menor possível a fim de manter a contagem de plaquetas um pouco acima de 50.000 células/mm³. Na maioria dos indivíduos, há remissão da trombocitopenia se o tratamento com prednisona for interrompido. Para os pacientes que não respondem inicialmente à administração de corticoide (plaquetas < 30.000/mm³ após 4 a 6 semanas) ou para os que reagem, mas apenas devido a doses de manutenção elevadas, a esplenectomia é o tratamento mais efetivo. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam remissão parcial ou completa.

Para as **emergências** com sangramento potencialmente fatal ou no pré-operatório, as medidas disponíveis são transfusão de plaquetas (não é realizada rotineiramente para não aumentar a produção de anticorpos), altas doses de dexametasona e administração de imunoglobulina intravenosa (IgIV). Entre essas, a medida que mais rapidamente aumenta o número de plaquetas é a administração de altas doses de IgIV (1 g/kg, por 1 a 2 dias). Esse tratamento, no entanto, é caro, e os seus efeitos duram por, no máximo, 1 a 2 semanas.

■ Púrpura trombocitopênica trombótica – síndrome hemolítico-urêmica

Definição

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) são duas condições incomuns, não distintas, potencialmente fatais e com grande sobreposição fisiopatológica e clínica. Ambas são caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia. Outras manifestações de ocorrência menos comum incluem febre, sintomas neurológicos e perda de função renal. A PTT desenvolve-se mais comumente com sintomas neurológicos, e a SHU, com insuficiência renal. A SHU é uma das principais causas de insuficiência renal aguda em crianças.

Epidemiologia

Na PTT, os indivíduos mais afetados são os adultos jovens, entre 20 e 50 anos de idade. Há pouca predominância de

incidência em mulheres. A SHU ocorre mais comumente do primeiro ano de vida até os 10 anos.

Patogênese

Mecanismos imunes parecem estar envolvidos na PTT. Supostamente é produzido um anticorpo dirigido contra a metaloprotease ADAMST13 (responsável pela quebra do fator de von Willebrand). Não havendo uma adequada degradação dessa protease, acumulam-se multímeros de fator de von Willebrand de ultra-alto peso molecular, os quais resultam em agregação plaquetária e adesão ao endotélio. O dano endotelial é o marco desses distúrbios. Não se sabe sobre o fator inicial que causa a produção desses anticorpos. Entretanto, essa síndrome pode ser precipitada pelo uso de estrógenos, pela gestação, por quimioterápicos em altas doses, por câncer metastático e por certos medicamentos (p. ex., ticlopidina, quinino, ciclosporina, tacrolimus) ou infecções (HIV). Em crianças com SHU, é frequente a doença secundária a infecções, como diarreia por *Escherichia coli*, cepa O157:H7, que produz a toxina shiga-like. Geralmente, há um período de sete dias entre a diarreia e o início dos sintomas da SHU. Os achados patológicos são trombos hialinos nos capilares e nas pequenas artérias e vênulas, sem inflamação da parede vascular. Estes ocasionam oclusão da microcirculação. Além disso, há incorporação desses trombos à parede dos capilares, representando o achado diagnóstico dessas condições. Diferentes leitos vasculares estão envolvidos na PTT e na SHU.

Sinais e sintomas

A doença manifesta-se de forma subaguda, uma vez que se desenvolve durante dias ou semanas. Os primeiros sintomas são mal-estar e fraqueza. Na SHU, é possível identificar história precedente de diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos. Na realização do exame físico, o paciente apresenta-se enfermo, febril e pálido. Podem existir petéquias e equimoses. Os sintomas neurológicos incluem cefaleia, confusão e alteração do nível de consciência, que varia de letargia até coma.

Diagnóstico

O achado mais comum no hemograma é a anemia, que pode ser grave, com níveis de hemoglobina de até 5 g/dL. As hemácias são destruídas na própria circulação e o seu conteúdo liberado no plasma (hemólise intravascular – anemia microangiopática). Por isso, o dado encontrado mais frequentemente nesse tipo de anemia são as hemácias fragmentadas no sangue periférico (esquizócitos). Sem hemácias fragmentadas não é possível estabelecer o diagnóstico de PTT ou SHU. Os aumentos de bilirrubina indireta são causados por hemólise e isquemia, respectivamente. A medula óssea reage aumentando a produção da linhagem eritrocitária, e, dessa forma, a reticulocitose é marcante. Trombocitopenia (em geral < 50.000/mm³)

também é uma alteração muito frequente, que se estabelece conforme a gravidade da anemia e que pode ser grave, principalmente na PTT. Os testes de coagulação, tais como TP, TTPa, fibrinogênio e D-dímeros, apresentam-se também normais, auxiliando no diagnóstico diferencial com coagulação intravascular disseminada. Quanto às provas de função renal, a ureia e a creatinina podem estar alteradas, como na SHU. A biópsia de pele ou de outros locais não é frequentemente necessária para o diagnóstico, mas pode ser um exame importante para o diagnóstico diferencial com vasculites e glomerulonefrites agudas. Quando for necessária, os depósitos hialinos subendoteliais, evidenciados na biópsia, possibilitam o diagnóstico de PTT ou SHU.

Tratamento

Essas duas condições devem ser tratadas rapidamente com plasmaferese, exceto em crianças, que geralmente apresentam uma doença autolimitada. A terapia remove as formas de ultra-alto peso molecular de fator de von Willebrand e o inibidor da metaloprotease ADAMST13 e repõe a enzima deficiente. Deve-se remover grande volume de plasma (60 a 80 mL/kg) e substituí-lo por plasma fresco congelado, o que deve ser realizado até a completa remissão da doença. Essa medida reduz drasticamente a mortalidade desses pacientes, e, com ela, a remissão completa da doença ocorre em 80 a 90% dos casos. Na maioria dos pacientes, a doença não recorre. Os sintomas neurológicos em geral desaparecem sem deixar sequelas. Há recuperação da função renal na maioria dos pacientes.

■ Doença de von Willebrand

Definição

A doença de von Willebrand é o distúrbio congênito mais comum da hemostasia, afetando 1 a cada 100 a 500 indivíduos. A transmissão é realizada de modo autossômico dominante na maioria dos casos.

Patogênese

O fator de von Willebrand é uma glicoproteína fundamental para a adequada adesão plaquetária ao subendotélio em locais de lesão vascular. Já o processo de agregação plaquetária é alterado nesse distúrbio. O fator é sintetizado pelos megacariócitos e pelas células endoteliais e circula, no plasma, na forma de multímeros de variados pesos moleculares. Os níveis plasmáticos normais são de aproximadamente 1 mg/dL. Apenas os multímeros de alto peso molecular são funcionais e, portanto, são estes que medeiam a adesão plaquetária. Esse fator, independentemente do peso molecular, tem outras importantes funções: ele liga-se ao fator VIII da coagulação (que se

encontra deficiente na hemofilia A) e o transporta, de forma a protegê-lo da degradação pelas proteases. Em caso de doença de von Willebrand, a redução dos níveis de fator VIII devido ao aumento de sua degradação não é suficiente para causar um distúrbio secundário da hemostasia.

Classificação

Há três fenótipos da doença de von Willebrand. No tipo 1 (60 a 80% dos casos), há uma diminuição quantitativa leve a moderada do fator de von Willebrand (em cerca de 50%). No tipo 2 (10 a 30% dos casos), há uma anormalidade qualitativa nessa proteína que impede a formação dos multímeros (2a) ou que causa uma rápida degradação dos multímeros de grande tamanho (2b). O tipo 3 (5 a 10% dos casos) é a forma mais grave, rara e distinta da doença de von Willebrand. Nela, o fator praticamente inexistente, e o modo de herança é autossômico recessivo. Esses subtipos apresentam tratamentos diversos e, por isso, a determinação adequada é importante para o manejo de cada paciente.

Sinais e sintomas

A maioria dos casos de doença de von Willebrand é leve. Os sangramentos ocorrem principalmente nas mucosas (nasal e gengival). Um quadro clássico é o de paciente que apresenta hemorragia incisional imediata em cirurgias, traumas ou extração dentária. Pode haver menorragia e epistaxe espontânea. A menorragia é relatada por 60 a 95% das mulheres, e 5 a 20% das mulheres com essa queixa são afetadas pela doença de von Willebrand. Sangramentos graves, como na hemofilia em que ocorre hemartrose, somente ocorrem no tipo 3 da doença.

Diagnóstico

A contagem de plaquetas apresenta um valor normal. Em caso de suspeita de doença de von Willebrand, o exame de tempo de sangramento deve ser realizado. Este, na maioria das vezes, está prolongado; quando normal, torna-se prolongado com o uso de ácido acetilsalicílico, que aumenta bastante a tendência de sangramento nesse distúrbio. O TTPa encontra-se alargado devido à deficiência parcial secundária do fator VIII. Os níveis de fator de von Willebrand, que estão frequentemente reduzidos, podem ser medidos por meio do antígeno do fator VIII (eletroimunoensaio, Elisa) ou pelo teste do cofator da ristocetina, que mede as propriedades funcionais do fator de von Willebrand em mediar a adesão plaquetária.

Tratamento

Como a tendência para desenvolver sangramento é leve nessa doença, não é necessário nenhum tratamento de manutenção. Deve-se, no entanto, evitar o uso de ácido

acetilsalicílico. Se o tempo de sangramento for bastante prolongado, é prudente realizar profilaxia antes de procedimentos cirúrgicos ou dentários. Para o tipo 1 da doença de von Willebrand, a desmopressina (DDAVP) é o medicamento utilizado com esse propósito, sendo administrado poucas horas antes do procedimento. A DDAVP parece agir liberando os estoques de fator de von Willebrand a partir das células endoteliais. Quando for necessário realizar reposição do fator deficiente nos casos mais graves da doença ou após grandes cirurgias ou traumas, tem-se disponível o concentrado do fator VIII (humate-P). Este contém fator de von Willebrand, é isento do risco de transmissão de agentes infecciosos, como o HIV, e pode ser utilizado em qualquer tipo da doença.

PRINCIPAIS DOENÇAS DA HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

Doenças da rota intrínseca da coagulação

As doenças da rota intrínseca da coagulação são caracterizadas por um TTPa prolongado e um TP normal. As formas herdadas incluem deficiência de fatores VIII e IX (hemofilia A e B), pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, fator IX ou fator XII. Deficiências de fator XII (fator de Hageman), pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular podem ser descartadas facilmente, pois não estão associadas a sangramento clínico excessivo. Para realizar distinção entre as deficiências dos fatores VIII, IX e XI, devem ser efetuados testes específicos. Testes da correção com plasma normal também devem ser realizados para que se tenha certeza de que não há anticorpos contra o fator em estudo. Caso o inibidor do fator VIII seja identificado, o título deve ser quantificado. Entre as doenças adquiridas que provocam alteração na rota intrínseca da coagulação, tem-se o anticoagulante lúpico e os anticorpos contra o fator VIII.

Doenças da rota comum da coagulação

O prolongamento do TTPa e do TP em um paciente com doença herdada indica deficiência de um dos fatores em comum na rota: fator X, V, protrombina ou fibrinogênio. A ocorrência dessas deficiências isoladamente é extremamente rara. Já a deficiência de um ou mais desses fatores está associada a anormalidades adicionais nas rotas intrínseca e extrínseca em muitas das doenças comuns adquiridas da coagulação, como na deficiência de vitamina K, na doença hepática e na CIVD. A constatação de um TP prolongado geralmente sugere doença adquirida.

Doenças da rota extrínseca da coagulação

A verificação de um TP prolongado e um TTPa normal é indício de uma deficiência isolada de fator VII, que ocorre raramente e pode ser uma alteração tanto herdada quanto adquirida. Também pode haver inibidores do fator VII. Além disso, certos casos de CIVD ou disfibrinogenemia podem ocorrer havendo TP prolongado isolado.

Coagulação intravascular disseminada

Definição

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome secundária a uma doença subjacente grave. Essa doença é caracterizada pela ativação excessiva e descontrolada da coagulação. Os níveis intravasculares de trombina estão em tal proporção elevados que excedem os inibidores fisiológicos fibrinolíticos. A partir dessa situação, decorre a deposição de fibrina nos pequenos vasos e, então, a oclusão destes pelo trombo formado. Há um significativo aumento no risco de falência múltipla de órgãos. Esse processo ocasiona, ao final, um grande consumo dos fatores de coagulação, causando, então, a predisposição ao sangramento, principal manifestação clínica da doença. O prognóstico da CIVD é variável e está relacionado à doença de base, que, em geral, é muito grave.

Patogênese

Os diversos agentes etiológicos envolvidos com o desenvolvimento de CIVD causam, em última instância, um estado pró-coagulação por meio da expressão de citocinas. A liberação ou exposição do fator tecidual (via intrínseca) é o principal fator na formação dessa síndrome. A partir desta, ocorre a produção de trombina, a qual fragmenta o fibrinogênio em fibrina, estimula a agregação plaquetária, ativa os fatores V e VIII e libera o ativador de plasminogênio, que gera plasmina. Formam-se, então, microtrombos na circulação sistêmica, um fenômeno que em geral ocorre por local. O resultado do excesso da atividade da trombina é a hipofibrinogenemia, a trombocitopenia, a depleção dos fatores de coagulação e a fibrinólise. A plasmina, por sua vez, quebra a fibrina, gerando os produtos da degradação da fibrina (PDF), e, além disso, inativa os fatores V e VIII. O sistema fibrinolítico é ativado na tentativa de deter o processo trombótico. Este, no entanto, não é suficiente. Os níveis de antitrombina III, o principal inibidor da coagulação, estão reduzidos, pois são consumidos rapidamente, e a síntese apresenta-se diminuída. Outro importante anticoagulante endógeno, a proteína C, também será reduzida.

QUADRO 54.1 Causas de coagulação intravascular disseminada

Sepse

Trauma

- Grande queimado
- Politrauma
- Trauma craniano
- Embolia gordurosa

Complicações obstétricas

- Embolia de líquido amniótico
- Aborto séptico
- Feto morto retido
- Descolamento prematuro de placenta
- Pré-eclâmpsia/síndrome HELLP

Câncer

- Doenças mieloproliferativas
- Adenocarcinoma mucinoso
- Leucemia mieloide aguda – promielocítica M3
- Tumores sólidos (p. ex., câncer de pâncreas, câncer de próstata)

Outras

- Reações alérgicas graves
- Reações transfusionais hemolíticas
- Acidentes com animais peçonhentos
- Pancreatite aguda grave
- Aneurisma micótico

Etiologia

A CIVD pode ser causada por diversas doenças graves (Quadro 54.1). Atualmente, a CIVD desenvolve-se mais comumente em quadros de sepse – os agentes mais corriqueiros são as bactérias. Classicamente, 30 a 50% dos casos de sepse por bactérias gram-negativas evoluem com CIVD – prevalência semelhante tem sido relatada com bactérias gram-positivas.

Síndrome de Waterhouse-Friedrichsen: infarto hemorrágico da glândula suprarrenal em caso de infecção meningocócica, cujo mecanismo envolve a CIVD.

Sinais e sintomas

É possível verificar duas apresentações clínicas distintas para a CIVD: a forma aguda e a forma crônica. Na forma aguda, o quadro clínico é marcado mais comumente por sangramentos. Entretanto, os sintomas trombóticos (isquemia de dígitos, nariz e genitália; acrocianose periférica) podem prevalecer nesse quadro se o estímulo para a coagulação for muito maior do que para a fibrinólise. Os sangramentos podem ocorrer em qualquer local, mas se destacam os localizados em sítios de punção venosa ou onde há cateter e em incisões cirúrgicas. Hemorragia pulmonar, gastrointestinal e cerebral podem ocorrer e são potencialmente fatais. Secundariamente, a CIVD pode ocasionar,

em 25% dos casos, anemia hemolítica microangiopática, decorrente do aprisionamento e da lesão das células dentro dos trombos de fibrina. A forma crônica da CIVD afeta mais comumente pacientes com neoplasias sólidas secretoras de fator tecidual e manifesta-se por trombose venosa superficial e profunda (síndrome de Trousseau).

Diagnóstico

A CIVD apresenta um quadro laboratorial típico: hipofibrinogenemia (< 70 a 100 mg/dL), PDF elevados (o mais sensível destes são os D-dímeros), trombocitopenia (< 100.000 células/mm³) e prolongamento do TP. O TTPa pode ou não estar prolongado. Havendo anemia hemolítica microangiopática, no esfregaço do sangue periférico, observam-se hemácias fragmentadas (esquizócitos). A antitrombina III, um inibidor da coagulação, está reduzida no plasma.

Tratamento

A principal medida terapêutica para pacientes com CIVD deve ser o tratamento e o controle da doença que a desencadeou. No que diz respeito ao sangramento, deve-se realizar a reposição dos produtos em deficiência: transfusão de plaquetas para manter a contagem plasmática maior do que 30.000 a 50.000/mm³, administração de crioprecipitado para elevar o fibrinogênio a valores maiores do que 100 mg/dL, administração de plasma fresco congelado para a reposição de fatores de coagulação deficientes.

Hemofilias

Definição

As hemofilias são distúrbios hereditários da coagulação. O padrão de herança é ligado ao X, e, por isso, os homens são praticamente os únicos afetados. Fisiopatologicamente, determinados fatores de coagulação apresentam-se deficientes. As principais manifestações das hemofilias são os sangramentos, principalmente em cavidades articulares (hemartrose). A hemofilia A (ou clássica) é a causa mais comum de sangramento grave por distúrbios da coagulação.

Epidemiologia

A ocorrência da hemofilia A é muito mais comum do que a da B (1:10.000 nascidos do sexo masculino na primeira e 1:100.000 na segunda). Há história familiar da doença em até 65% dos casos. As mulheres podem ser heterozigotas para o gene da hemofilia em um dos cromossomos X. Com isso, a chance de filhos do sexo masculino apresentarem hemofilia é de 50%. Atualmente estão disponíveis testes para identificar mulheres com esse traço.

Patogênese

Na hemofilia A (ou hemofilia clássica), os sangramentos ocorrem devido à deficiência de fator VIII. Na hemofilia B,

é o fator IX que está reduzido. Esses fatores são sintetizados no fígado. Os genes que codificam esses fatores estão localizados no braço longo do cromossomo X. Na maioria dos casos, esses fatores de coagulação apresentam-se quantitativamente reduzidos, mas, em alguns poucos casos, eles estão presentes, porém não são funcionalmente efetivos.

Sinais e sintomas

A tendência ao sangramento é uma condição dependente dos níveis dos fatores deficientes. Não existem diferenças entre a apresentação clínica da hemofilia A e a da B. Os sítios em que mais comumente ocorrem sangramentos são as articulações que sustentam peso (p. ex., joelho, cotovelo, fêmur, tornozelo), dentro dos músculos, no trato gastrointestinal e no trato geniturinário. A hemartrose é um indicador tão característico da doença que sua ocorrência praticamente confirma o diagnóstico. O quadro é de uma monoartrite de grande articulação: há edema, dor intensa e imobilidade da articulação envolvida. As hemorragias mais temidas são a do sistema nervoso central, que ocorre em 10% dos casos, e a de orofaringe, que pode causar asfixia. Algumas horas após um trauma, pode haver sangramento, que, se não tratado, pode durar dias. Entre os pacientes com hemofilia A, 70% apresentam a forma grave da doença; os com hemofilia B, até 20 a 45%.

As hemofilias são classificadas, conforme a gravidade, da seguinte forma:

- Grave – os níveis do fator são menores do que 1% se comparados aos dos valores normais. Em geral esses pacientes sangram espontaneamente. O diagnóstico é realizado durante a infância, devido a cefaloematoma ou à hemorragia na circuncisão.
- Moderada – os níveis do fator são de 1 a 5%. Os sangramentos ocorrem em pacientes que são submetidos a cirurgias ou sofrem traumas leves/moderados, ou também em crianças de 2 a 4 anos de idade, quando começam a deambular sem apoio. Na doença moderada, deve-se efetuar o diagnóstico diferencial com doença de von Willebrand.
- Leve – os níveis do fator são maiores do que 5%. Há sangramentos apenas quando os pacientes são submetidos a grandes cirurgias ou apresentam politrauma.

Hoje em dia, a maioria dos indivíduos hemofílicos são portadores do HIV. Eles infectaram-se na época em que o tratamento era realizado com concentrado de fator VIII, o qual era preparado a partir do sangue de milhares de doadores, e os testes para HIV e HCV não estavam ainda disponíveis. Atualmente, a Aids é a principal causa de morte nos hemofílicos.

Diagnóstico

Os achados laboratoriais incluem alargamento do TTPa. Outras medidas da coagulação, como TP, tempo de

sangramento, plaquetas e fibrinogênio, apresentam-se normais. O diagnóstico é realizado por meio de ensaios específicos para identificar quais os fatores de coagulação estão deficientes. A medida do fator de von Willebrand evidencia normalidade em indivíduos com hemofilias.

Tratamento

A diferenciação entre os dois tipos de hemofilia é fundamental para a escolha do tratamento adequado. Em todas as formas da doença, deve-se evitar o uso de ácido acetilsalicílico e de outros agentes anticoagulantes.

Hemofilia A ■ O tratamento atualmente é realizado com fator VIII purificado (obtido a partir de 10.000 doadores e processado para inativação de vírus) ou com o fator VIII recombinante (obtido a partir de engenharia genética). Este está indicado para preparo pré e perioperatório. O preparo pré-operatório para procedimentos cirúrgicos menores pode ser feito com DDAVP em indivíduos com hemofilia moderada. O tempo de meia-vida do fator VIII é de 8 a 12 horas, e, por isso, é necessário realizar infusão continuamente ou, pelo menos, duas vezes ao dia. O DDAVP aumenta a liberação de fator VIII e pode elevar duas a três vezes os seus níveis séricos durante algumas horas.

Hemofilia B ■ Nesse caso, utilizam-se preferencialmente fator IX purificado e fator IX recombinante. Está disponível também um concentrado do complexo protrombínico parcial que contém os seguintes fatores de coagulação: II, IX e X. Podem ocorrer eventos tromboembólicos devido à presença de alguns fatores ativados nesse preparado.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) A paciente apresenta sangramento de pequena escala (gengival) e petéquias nos membros inferiores, indicando mais um processo “plaquetário” do que envolvendo a via da coagulação.

Nos exames laboratoriais, a paciente evidencia sinais de anemia hemolítica microangiopática (hemoglobina de 7,2 g/dL com LDH alto, indicando hemólise, e esquizócitos), trombocitopenia (com testes de coagulação normais) e sintomas que afetam o sistema nervoso central, a tríade clássica da PTT.

B) Nesse caso, a paciente apresenta história de menorragia com sangramento excessivo após um procedimento dentário. Esse caso é clássico de doença de von Willebrand, mais especificamente do tipo 1. A paciente evidencia hemorragia incisional imediata após extração dentária e relata menorragia prévia.

Os resultados dos exames laboratoriais são os seguintes: anemia com hemoglobina de 10 g/dL, plaquetas de 185.000/ μ L (normal), LDH de 195 (normal, descartando existência de hemólise), INR de 1,1 (via extrínseca, sem alterações), TTPa prolongado de 42 s (normalizado com o teste de mistura, o que indica a deficiência de um fator da via intrínseca), tempo de sangramento de 11 minutos (evidenciando anormalidade da hemostasia primária, plaquetas) e atividade do fator VIII reduzida (58%).

Os achados laboratoriais que sustentam o diagnóstico incluem o defeito qualitativo das plaquetas (número absoluto dentro da normalidade, mas com tempo de sangramento elevado) e a prolongação do TTPa, corrigida após o teste de mistura. Isso indica a deficiência de um fator, nesse caso, do fator VIII, que é transportado pelo fator de von Willebrand (que está defeituoso ou diminuído).

LEITURAS RECOMENDADAS

Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010;61:77-90.

Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):580-7.

Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-9.

Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2002;346(12):995-1008.

George J. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1927-35.

Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007;14(5):535-56.

Kujovich JL. von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2005;79(3):220-8.

Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586-2.

Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2191-5.

Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(7):683-94.

McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, editors. *Current: medical diagnosis and treatment.* 47th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Nangaku M, Nishi H, Fujita T. Pathogenesis and prognosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11(2):107-14.

Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(4):743-59.

Razzaq S. Hemolytic uremic syndrome: an emerging health risk. *Am Fam Physician.* 2006;74(6):991-6.

Toh CH, Michael D. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ.* 2003;327(7421):974-7.

Coagulação: trombose arterial e venosa

Denise Lehugeur

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 28 anos, branca, é internada devido a um quadro de dor precordial prolongada associada a náusea e dispneia. Ela relata ser tabagista de 20 cigarros/dia e sedentária. A paciente afirma não apresentar outros antecedentes patológicos. Ao realizar exame físico, é possível verificar pressão arterial de 120/80 mmHg, frequência cardíaca de 80 bpm. Na ausculta cardíaca, constata-se ritmo cardíaco regular em 3 tempos por B4. No que diz respeito ao restante do exame físico, a paciente apresenta-se normal. O eletrocardiograma evidencia supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V3. A partir do ecocardiograma, observa-se hipocinesia anterior e apical. Realiza-se cateterismo cardíaco, quatro dias após o episódio de dor, por meio do qual identificam-se trombos em artéria coronária descendente anterior, com fluxo lento nessa coronária, sugerindo a ocorrência de recanalização espontânea.

DEFINIÇÃO

A compreensão da fisiopatologia da trombose, tanto arterial quanto venosa, estendeu-se consideravelmente nos últimos 50 anos. Foi descoberto um número, que aumenta rapidamente, de condições herdadas ou adquiridas, predispondo pacientes a tromboembolismo venoso e/ou trombose arterial ou embolia.

A tríade de Virchow, composta por hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial, permanece sendo um modelo útil para a interação de fatores genéticos e gatilhos ambientais que causam trombose.

EPIDEMIOLOGIA

A trombose venosa profunda (TVP) e/ou a embolia pulmonar (EP), referidas como tromboembolismo venoso (TEV), são distúrbios comuns. Nos Estados Unidos, estima-se que elas afetem 900 mil pacientes por ano. Aproximadamente 300 mil casos são EP fatais, e os 600 mil restantes são episódios não fatais de TVP ou EP.

A trombose arterial (TA) ocorre tipicamente em pacientes com lesões ateroscleróticas, e as consequências da doença vascular aterosclerótica são a principal causa de morbimortalidade nos países desenvolvidos, representando um evento agudo que converte a aterosclerose crônica – uma doença progressiva, silenciosa e assintomática – em uma complicação clínica sintomática, de risco de vida, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e isquemia de extremidades.

PATOGÊNESE

A formação, o crescimento e a resolução do tromboembolo venoso refletem o equilíbrio entre o estímulo trombogênico e os mecanismos protetores.

O estímulo trombogênico foi identificado primeiramente por Rudolf Virchow, em 1856, e propõe que a trombose venosa resulte dos seguintes fatores conhecidos como tríade de Virchow:

- Alterações no fluxo sanguíneo ou estase.

- Lesão do endotélio vascular.
- Alterações nos constituintes do sangue, isto é, estado hipercoagulável herdado ou adquirido (Fig. 55.1).

Os mecanismos protetores são os que constam a seguir:

- Inativação dos fatores de coagulação ativados pelos inibidores circulantes principalmente pelos sistema antitrombina-heparan sulfato e sistema proteína C e S, entre outros (Fig. 55.2).
- Retirada da circulação, pelos macrófagos e pelo fígado, dos fatores de coagulação ativados e complexos de polímero de fibrina solúvel.
- Lise da fibrina pelas enzimas fibrinolíticas derivadas do plasma e das células endoteliais.

Existem diferenças fundamentais, patológicas e fisiopatológicas, entre o trombo arterial e o venoso (Tab. 55.1). Essas diferenças não são absolutas porque ambos os tipos de trombo são compostos por diferentes quantidades de plaquetas, fibrina e leucócitos. Além disso, todos os trombos sofrem, de forma contínua, propagação, organização, embolização, lise e retrotrombose, e essa remodelação dinâmica resulta em constante mudança na composição.

FATORES DE RISCO

O risco de trombose é determinado tanto por influências genéticas quanto ambientais. O principal fator de risco para TA é a arterioesclerose, enquanto para TVP são imobilização, cirurgia, condições médicas subjacentes (como malignidade), medicações (como terapia hormonal), obesidade e predisposição genética. Os fatores que aumentam o risco para TA e TVP são verificados na Tabela 55.2.

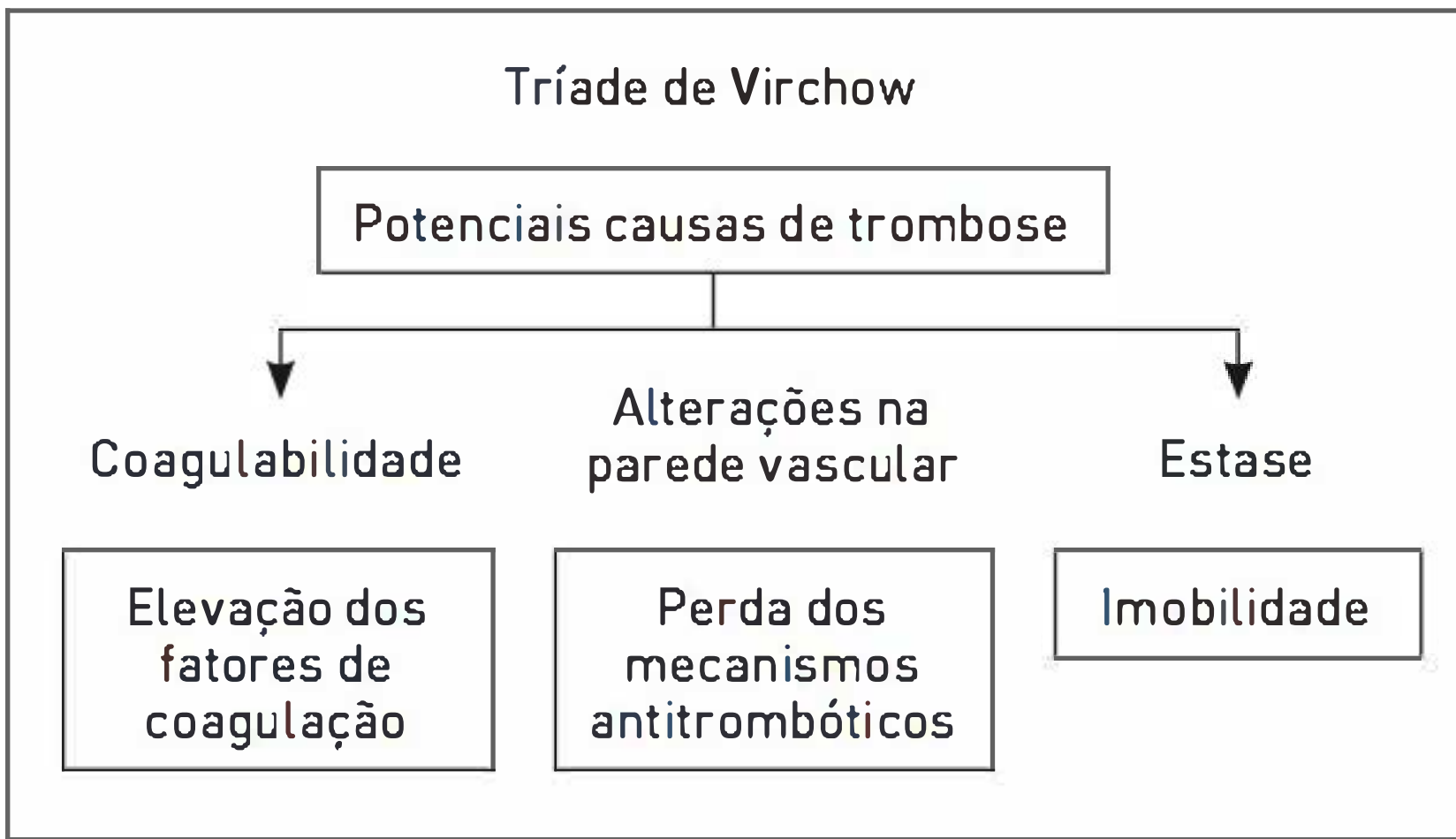


FIGURA 55.1 Tríade de Virchow.

TABELA 55.1 Diferenças fisiopatológicas entre trombo arterial e venoso

	Trombo arterial	Trombo venoso
Vasculatura subjacente	<ul style="list-style-type: none">• Anormal• Aterosclerose• Vasculite• Trauma	<ul style="list-style-type: none">• Normal
Patologia do trombo	<ul style="list-style-type: none">• Oclusivo ou não oclusivo (trombo mural em grandes artérias)• "Trombo branco" composto principalmente por plaquetas e leucócitos	<ul style="list-style-type: none">• Oclusivo• "Trombo vermelho" composto principalmente por fibrina e hemácias
Patogênese	<ul style="list-style-type: none">• Estresse pela tensão de cisalhamento local• Superfície vascular trombogênica	<ul style="list-style-type: none">• Estase• Hipercoagulabilidade

Hoje, um fator de risco para trombose pode ser identificado em mais de 80% dos pacientes com TVP. Além disso, há, frequentemente mais de um fator em um paciente – observou-se, p. ex., que, em 50% dos eventos trombóticos em pacientes com trombofilia herdada, há associação com um fator de risco adquirido adicional (p. ex., cirurgia, repouso prolongado no leito, gravidez e uso de contraceptivos orais). A idade é um significativo fator de risco para TVP; o risco desta aumenta por década, com uma incidência aproximada de 1/100.000 por ano na infância precoce a 1/200 por ano na oitava década.

A história familiar é útil para determinar se há uma predisposição genética e o quanto essa predisposição parece ser forte. A maioria dos pacientes desenvolve TVP após algum evento incitante, como trauma, cirurgia ou imobilização prolongada. Entretanto, um paciente com um distúrbio que causa hipercoagulabilidade pode apresentar eventos trombóticos sérios com pouco ou nenhum fator incitante, contribuindo para a ideia de alguns pesquisadores de que o risco de vários fatores é aditivo, e, se o risco do paciente atingir um limiar de trombose, o trombo é desenvolvido. De fato, alguns pesquisadores acreditam que todos os pacientes com trombose têm uma tendência à hipercoagulabilidade que ainda não foi descoberta.

Como evidenciado na Figura 55.3, um evento trombótico frequentemente apresenta mais de um fator que contribui para seu desenvolvimento. Fatores predisponentes devem ser cuidadosamente avaliados para determinar o risco de trombose recorrente. Consideração semelhante deve ser utilizada para estabelecer a necessidade ou não de testagem de paciente e familiares para trombofilias genéticas.

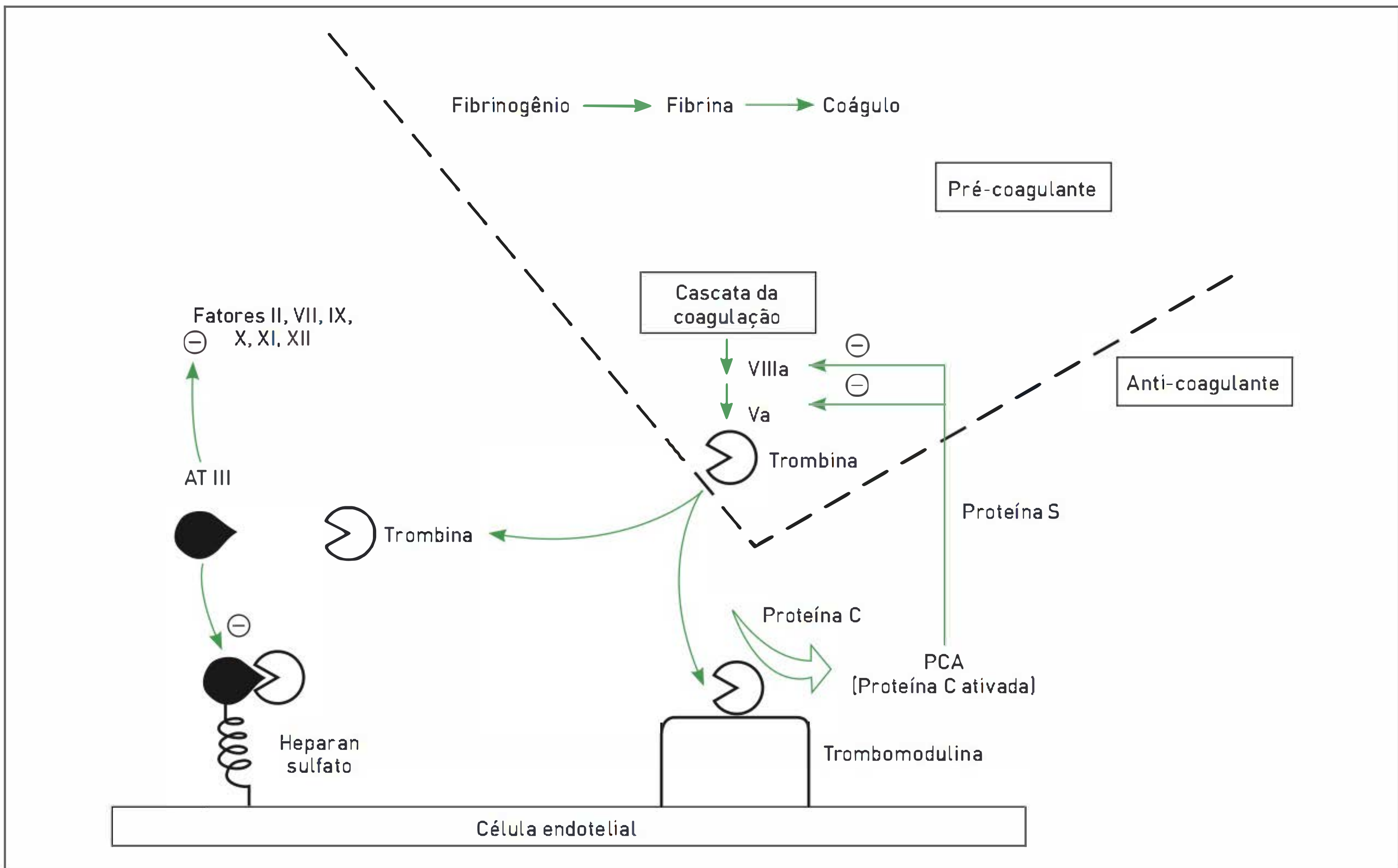


FIGURA 55.2

Sistemas antitrombina-heparan sulfato e proteína C e S.

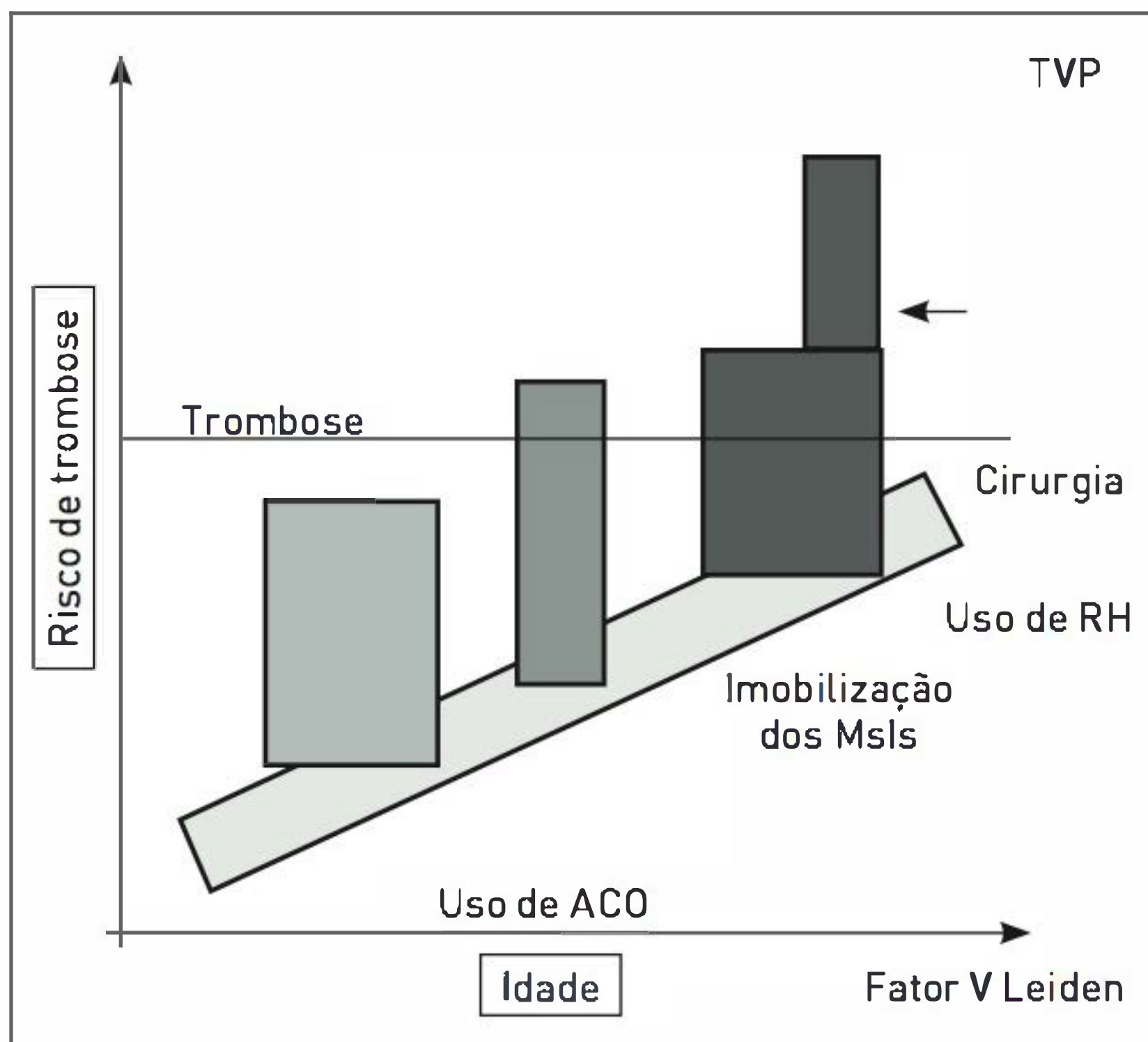


FIGURA 55.3

Fatores contributivos para risco de trombose. A intensidade e a duração do risco esquematizados não refletem precisamente o risco relativo determinado pelos estudos clínicos e têm como objetivo ilustrar o risco de fatores contributivos para trombose. ACO, anticoncepcional oral; RH, reposição hormonal; MIs, membros inferiores.

ETIOLOGIA

■ Trombose arterial

A oclusão arterial aguda pode ocorrer devido a êmbolo com origem distante, trombose aguda de uma artéria previamente patente ou trauma direto em uma artéria (Quadros 55.1 e 55.2).

■ Trombose venosa

A tríade de Virchow prognostica que as causas de trombose são mudanças na coagulabilidade sanguínea, mudanças na parede do vaso e estase. Exceto na trombose associada à cirurgia, o exame do trombo nas veias humanas raramente indica evidência de lesão, e acredita-se que a TVP afete de forma inicial as válvulas venosas, que são áreas onde a estase e a hipoxia podem ocorrer, e os seios valvulares venosos são uma frequente localização do início da trombose. Em estudos recentes, várias das proteínas antitrombóticas importantes do vaso, incluindo trombomodulina e receptor da proteína C endotelial, apresentaram-se regionalmente expressas nas válvulas. Uma vez que a expressão dessas proteínas anticoagulantes é sensível ao ambiente, tanto hipoxia quanto inflamação

TABELA 55.2 Fatores de risco para trombose

Fatores de risco	Trombose venosa	Trombose arterial e venosa
Herdados	<ul style="list-style-type: none">• Mutação do fator V Leiden• Mutação do gene da protrombina G20210A• Deficiência de antitrombina (cofator I da heparina)• Deficiência de proteína C• Deficiência de proteína S• Deficiência de cofator II da heparina• Elevação do fator VIII• Disfibrinogenemia• Deficiência de plasminogênio (incerto)• Deficiência de fator XII (incerto)	<ul style="list-style-type: none">• Homocistinúria• Disfibrinogenemia
Adquiridos	<ul style="list-style-type: none">• Idade avançada (idade > 40 anos)• Trombose prévia• Imobilização prolongada• Paralisia dos membros inferiores• Veias varicosas• Cirurgia de grande porte, especialmente ortopédica• Gravidez e puerpério• Hospitalização• Obesidade• Infecção• Resistência à proteína C ativada• Malignidade• Presença de cateter venoso central• Trauma• Uso de anticoncepcionais• Terapia de reposição hormonal• Drogas<ul style="list-style-type: none">– Tamoxifeno, talidomida, lenalidomida, bevacizumabe• Insuficiência cardíaca congestiva• Infarto do miocárdio recente• Síndrome antifosfolípideo• Distúrbios mieloproliferativos<ul style="list-style-type: none">– Policitemia vera– Trombocitemia essencial• Hemoglobinúria paroxística noturna• Doença inflamatória intestinal• Síndrome nefrótica• Hiperviscosidade• Viagem prolongada (“síndrome da classe econômica”)	<ul style="list-style-type: none">• Malignidade• Síndrome antifosfolípideo• Terapia hormonal• Policitemia vera• Trombocitemia essencial• Hemoglobinúria paroxística noturna• Púrpura trombocitopênica trombótica• Trombocitopenia heparina-induzida• Coagulação intravascular disseminada• Hiper-homocisteinemia
Desconhecidos ^a	<ul style="list-style-type: none">• Elevação dos fatores II, IX, XI• Níveis elevados de TAFI• Níveis baixos de TFPI	<p>Misto (herdado e adquirido)</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiper-homocisteinemia

^a Não há evidência de que os riscos sejam herdados ou adquiridos.
TAFI, inibidor da fibrinólise trombina ativável; TFPI, via inibidora do fator tecidual.

podem causar sub-regulação, possivelmente contribuindo para o início da trombose. Uma anormalidade em um único fator raramente é suficiente para causar a TVP, gerando a "hipótese de múltiplos acidentes" (Fig. 55.3 e Tab. 55.3).

SINAIS E SINTOMAS

A realização cuidadosa de anamnese e exame físico é essencial para a avaliação do risco trombótico. O dado

mais importante em uma história relacionada à TVP é se o evento trombótico é idiopático, significando que não há um claro fator precipitante, ou se é um evento precipitado. O paciente deve ser avaliado para serem obtidas informações pertinentes a fim de se considerar um estado hipercoagulável não diagnosticado.

Em pacientes em que não é evidenciado malignidade, um evento idiopático é um forte preditor de recorrência da TVP. Em pacientes que apresentam uma vaga história de trombose, a ocorrência de administração de varfarina

QUADRO 55.1 Causas de oclusão arterial

Êmbolo	Trombose	Trauma
Cardiogênicas <ul style="list-style-type: none">• Fibrilação atrial• Infarto do miocárdio• Endocardite• Doença valvular• Mixoma atrial• Próteses valvulares	<ul style="list-style-type: none">• Enxertos vasculares• Aterosclerose• Trombose de aneurisma• Síndrome compartimental• Estado hipercoagulável• Estado de baixo fluxo	<ul style="list-style-type: none">• Trauma fechado• Trauma penetrante• Trauma iatrogênico
Origem arterial <ul style="list-style-type: none">• Aneurisma• Placa aterosclerótica		
Êmbolo paradoxal		

QUADRO 55.2 Causas de trombose arterial

Fatores locais
<ul style="list-style-type: none">• Perda das propriedades antitrombóticas e vasodilatadoras do endotélio• Ruptura ou erosão da placa aterosclerótica• Exposição de substâncias pró-coagulantes e ativadoras de plaquetas<ul style="list-style-type: none">• Matriz extracelular• Fosfolípídeos aniônicos• Fator tissular• Vasoconstrição• Estresse de cisalhamento aumentado• Recrutamento de leucócitos
Fatores sistêmicos
<ul style="list-style-type: none">• Estado sistêmico de ativação de plaquetas e coagulação:<ul style="list-style-type: none">- Adquirido- Genético• Estado adrenérgico• Hiperlipidemia• Diabetes melito

sugere uma TVP no passado. A maioria dos quadros de TVP que não é associada a um distúrbio hipercoagulável envolve trombose venosa dos membros inferiores com ou sem embolia pulmonar. As manifestações clínicas da TA ocorrem conforme o segmento arterial afetado (Quadro 55.3, 55.4 e 55.5).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da TVP é associado a mudanças laboratoriais inespecíficas que constituem a resposta de fase aguda à lesão tissular. Essa resposta inclui níveis

TABELA 55.3 Probabilidade de risco de trombose venosa

Condição	Risco relativo
Hipercolesterolemia	1,2
Idade (para cada década acima dos 55 anos)	1,7
Diabetes melito	1,4
Hipertensão	1,5
Poluição do ar	1,7
Terapia de reposição hormonal	2,0
Obesidade (IMC > 40)	2,7
Mutação do gene da protrombina	2,8
Viagem prolongada ("síndrome da classe econômica")	2-4
Uso de anticoncepcionais orais	4
Tabagismo ≥ 20 maços/ano	4,3
Gestação	5-50
Câncer	6-10
Fator V Leiden (heterozigoto)	7
Deficiência de proteína S	7,3
Deficiência de antitrombina	8,1
Deficiência de proteína S	8,5
Mulheres tabagistas em uso de ACO	8,8
Anticoncepcionais orais + fator V Leiden	35
Fator V Leiden (homorozigoto)	80

elevados de fibrinogênio e de fator VIII, aumento na contagem de leucócitos e de plaquetas e ativação sistêmica da coagulação sanguínea, formação de fibrina, degradação da fibrina, com aumento nas concentrações plasmáticas do fragmento 1+2 da protrombina, fibrinopeptídeo A, complexos de trombina-antitrombina e produtos de degradação da fibrina. Todas essas alterações são inespecíficas e podem manifestar-se como resultado de cirurgia, trauma, infecção, inflamação ou infarto e, portanto, não podem ser utilizadas para avaliar o desenvolvimento de tromboembolismo venoso. O produto de degradação da fibrina D-dímero pode ser medido. Um resultado negativo desse exame descarta a suspeita diagnóstica de TVP ou de EP; um positivo, porém, é altamente inespecífico.

Havendo suspeita de TVP, os exames de imagem diagnósticos utilizados são a ultrassonografia e a venografia. Ambos os testes têm sido validados por estudos que estabelecem seguramente o impedimento da anticoagulação em pacientes com resultados negativos (Fig. 55.4).

Os exames que confirmam o diagnóstico de EP são a cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (utilizada quando a angiotomografia está contraindicada, como em

QUADRO 55.3 Características clínicas sugestivas de trombofilia

- Trombose precoce (antes dos 45 anos e jovens)
- Eventos trombóticos recorrentes
- História familiar de trombose
- Perda fetal recorrente
- Trombose em localizações não usuais (veias mesentérica, cerebral, axilar e portal)

QUADRO 55.4 Condições associadas a deficiência adquirida de anticoagulantes naturais

Deficiência adquirida de antitrombina	Deficiência adquirida de proteína C	Deficiência adquirida de proteína S
<ul style="list-style-type: none">• Período neonatal• Gravidez• Doença hepática• Coagulação intravascular disseminada• Síndrome nefrótica• Cirurgia maior• Trombose aguda• Uso de L-asparaginase• Uso de heparina• Uso de estrógenos	<ul style="list-style-type: none">• Período neonatal• Doença hepática• Coagulação intravascular disseminada• Quimioterapia: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil• Inflamação• Trombose aguda• Uso de L-asparaginase• Uso de varfarina• Uso de estrógenos	<ul style="list-style-type: none">• Período neonatal• Gravidez• Doença hepática• Coagulação intravascular disseminada• Trombose aguda• Uso de L-asparaginase• Uso de varfarina• Uso de estrógenos

QUADRO 55.5 Características clínicas das trombozes

Trombose venosa	Trombose arterial
<ul style="list-style-type: none">• Dor, sensibilidade e edema• Cordão palpável representando o vaso trombosado• Descoloração azulada• Distensão venosa• Proeminência das veias superficiais• Cianose	<ul style="list-style-type: none">• Dor aguda• Ausência de pulso• Palidez ou moteamento desigual• Diminuição da temperatura local• Parestesia e/ou paralisia• Possível desenvolvimento de ulceração ou gangrena• Outras alterações: <i>livedo reticularis</i>, nódulos dolorosos e púrpura• Manifestações específicas conforme o órgão acometido: alterações neurológicas (cérebro), angina <i>pectoris</i> (coração), colite isquêmica (intestino)

pacientes com insuficiência renal), a angiotomografia das artérias pulmonares (preferível na maioria dos casos) e a arteriografia pulmonar (exame invasivo utilizado em casos seletos).

A arteriografia é o procedimento diagnóstico que proporciona melhores dados na ocorrência de oclusão arterial aguda. Além de evidenciar a anatomia arterial detalhada, por meio desse exame geralmente é possível realizar distinção entre trombose e embolia.

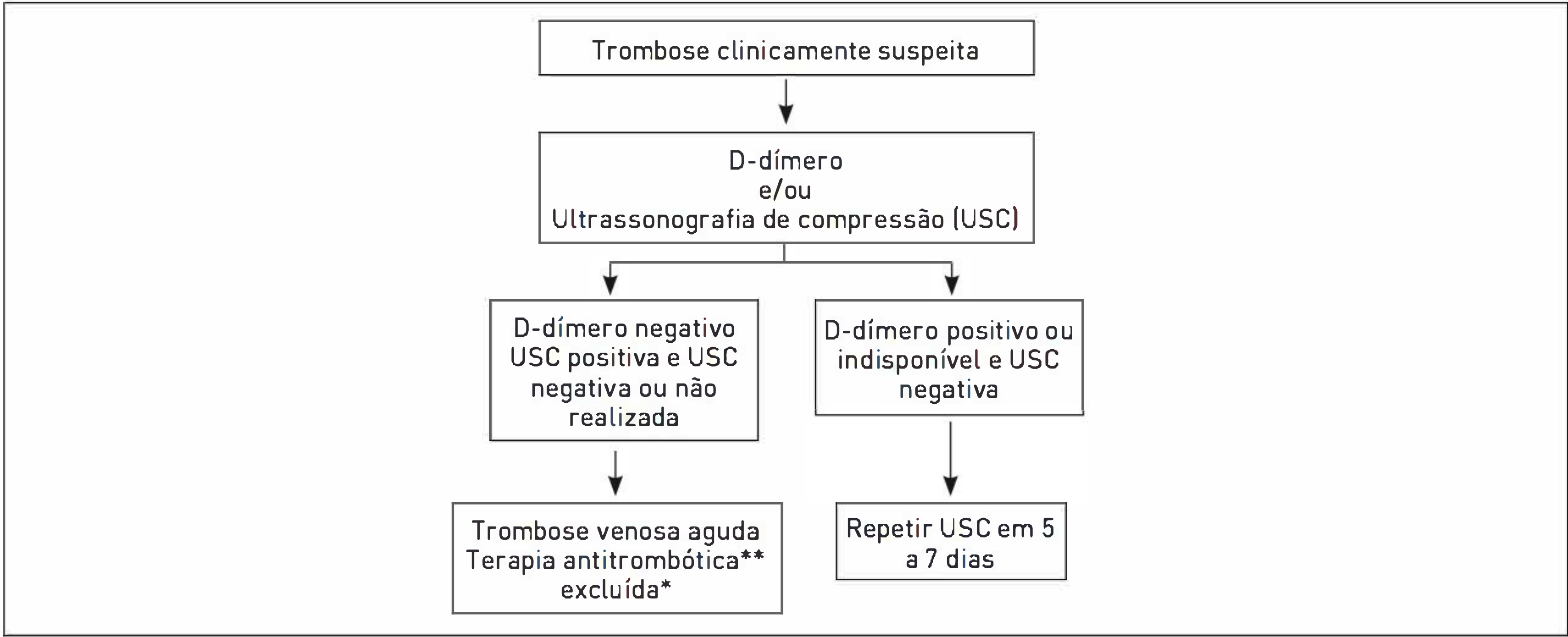


FIGURA 55.4

Fluxograma do diagnóstico da trombose venosa profunda.

* D-dímero negativo descarta a possibilidade de trombose venosa aguda sem necessitar de ultrassonografia de compressão (USC) se o paciente apresenta probabilidade clínica baixa, improvável, moderada ou intermediária.

** A evidência, por meio da USC, de não compressibilidade dos segmentos venosos profundos sugere fortemente a ocorrência de trombose venosa profunda (> 95%), devendo-se indicar terapia antitrombótica para a maioria dos pacientes.

TRATAMENTO

A terapia anticoagulante é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com TVP ou EP (grau de recomendação 1A). As contraindicações absolutas e relativas constam no Quadro 55.6. Os pacientes com TEV necessitam de terapia inicial adequada com anticoagulante, heparina ou heparina de baixo peso molecular (LMW), e também a longo prazo (em geral com varfarina) para prevenir recorrência da TEV.

A administração de heparina LMW, uma ou duas vezes ao dia, subcutaneamente, é preferível em vez de heparina não fracionada intravenosa para tratamento inicial da maioria dos pacientes com TVP ou EP submaciça (recomendação grau 1A), permitindo a terapia ambulatorial para pacientes com trombose de veia proximal não complicada. A utilização de heparina LMW é vantajosa, pois não há necessidade de monitoração laboratorial (recomendação grau 1A). Na Tabela 55.4, estão listados os regimes específicos com heparina fracionada.

A terapia anticoagulante a longo prazo é realizada para prevenir a alta frequência (15 a 25%) de extensão sintomática da trombose e/ou de eventos tromboembólicos recorrentes. O tratamento com anticoagulante oral, utilizando um antagonista da vitamina K (p. ex., varfarina sódica), atualmente é a abordagem de escolha para a maioria dos pacientes (recomendação grau 1A).

O tratamento a longo prazo com doses adequadas de heparina LMW é indicado para determinados pacientes, nos quais os antagonistas da vitamina K estão contraindicados (p. ex., gestantes), não são práticos, ou para pacientes com câncer, em que os regimes com heparina LMW têm evidenciado mais efetividade e segurança.

A dose do antagonista da vitamina K deve ser ajustada para manter a razão normalizada internacional (INR) entre 2 e 3 (recomendação grau 1A).

Deve-se realizar a terapia anticoagulante por, no mínimo, três meses em pacientes com primeiro episódio de TVP ou EP secundária a um fator de risco transitório

TABELA 55.4 Regimes de heparina de baixo peso molecular no tratamento de pacientes com tromboembolismo venoso

Droga	Regime
Enoxaparina	1 mg/kg 2x/dia*
Dalteparina	200 UI/kg 4x/dia**
Tinzaparina	175 UI/kg 4x/dia***
Nadroparina	6.150 UI 2x/dia para 50-70 kg 4.100 UI 2x/dia para < 50 kg
Reviparina	9.200 UI 2x/dia para > 70 kg 4.200 UI 2x/dia para 46-60 kg
Fondaparinux	3.500 UI 2x/dia para 35-45 kg 6.300 UI 2x/dia para > 60 kg 7,5 mg 4x/dia para 50-100 kg 5 mg 4x/dia para < 50 kg 10 mg 4x/dia para > 100 kg

*Um regime de 1,5 mg/kg pode ser administrado, mas é menos efetivo em pacientes com câncer.

**Após um mês, esse regime pode ser seguido por 150 UI/kg 4x/dia como alternativa ao cumarínico no tratamento a longo prazo.

***Esse regime pode ser utilizado como alternativa ao cumarínico no tratamento a longo prazo.

(reversível) (recomendação grau 1A). Pacientes que apresentam um primeiro episódio de TVP idiopática devem ser tratados por, pelo menos, três meses (recomendação grau 1A), e deve-se considerar terapia anticoagulante indefinida para esses indivíduos. Havendo ocorrência de um segundo episódio de TVP idiopática, a terapia com antagonista da vitamina K oral deve ser administrada indefinidamente (recomendação grau 1A).

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresenta alguns fatores de risco clássicos para doença coronariana, como tabagismo e sedentarismo. Contudo, de uma forma geral, é uma paciente de baixo risco. Por essa razão, realiza-se pesquisa de causa de trombofilia, com execução de tempo de atividade da protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), anticardiolipina, proteína C, proteína S, antitrombina III, FAN, VDRL. Verificam-se, então, todos os resultados normais. A pesquisa de mutação da protrombina é positiva no padrão heterozigótico. A mutação da protrombina 20210A, também denominada mutação do fator II, é uma alteração no código genético que causa aumento da produção de protrombina.

A relação entre aterosclerose e trombose é reconhecida há muito tempo, mas apenas recentemente compreende-se que alguns fatores hemostáticos afetam não apenas a formação do trombo, mas também apresentam efeito aterogênico di-

QUADRO 55.6 Contraindicações para a anticoagulação

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none">Sangramento intracranianoSangramento grave ativoCirurgia recente no cérebro, medula espinal ou olhosHipertensão maligna	<ul style="list-style-type: none">Cirurgia maior recenteAcidente vascular cerebral recenteSangramento gastrointestinal ativoHipertensão graveInsuficiência renal graveInsuficiência hepática gravePlaquetopenia grave (plaquetas < 50.000/μl)

reto. O infarto agudo do miocárdio é uma doença complexa, poligênica e multifatorial, resultado da interação entre a herança genética do indivíduo e vários fatores ambientais. Pacientes jovens que apresentem infarto agudo do miocárdio devem ser investigados quanto à trombofilia, e deve-se proceder da mesma forma com seus familiares.

LEITURAS RECOMENDADAS

Charles T. Esmon Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23(5):225-9.

Fogarty PF, Minichiello T. Disorders of hemostasis, thrombosis, and antithrombotic therapy. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, editors. *Current: medical diagnosis and treatment*. 50th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 515-39.

GE Raskob, RD Hull, GF Pineo. Venous thrombosis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, editors. *Williams hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. Chapter 134.

Henry G. Watson: travel and thrombosis. *Blood Rev.* 2005;19(5):235-41.

Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil Sj, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. *Hematology: basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.

Konkle BA. Bleeding and thrombosis. In: Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 363-70.

Le T, Bhushan V, Tolles J. *First Aid for the USMLE Step 1* 2011. New York: McGraw-Hill; 2011.

Mohler ER, Schafer AI. Atherothrombosis disease: initiation, progression, and treatment. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, editors. *Williams hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. Chapter 135.

Rodger M, Carrier M, Gandara E, Le Gal G. Unprovoked venous thromboembolism: short term or indefinite anticoagulation? Balancing long-term risk and benefit. *Blood Rev.* 2010;24(4-5):171-8.

Silva RP, Rodrigues CRM. Eventos trombóticos em dois irmãos com trombofilia. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):E234-5.

Townend J, O'Sullivan J, Wilde JT. Hyperhomocysteinaemia and vascular disease. *Blood Rev.* 1998;12(1):23-34.

Porfirias

Denise Lehu geur

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 19 anos, apresentou fraqueza ascendente nos quatro membros com início há uma semana. Relatou dificuldade para engolir, e sua voz esteve anasalada. O paciente desenvolveu dor abdominal intensa associada a vômitos e seguida por convulsões generalizadas. Em relação à história clínica, foram descritos crises de convulsões tônico-clônicas, dor abdominal intensa e vômitos com adenopatia mesentérica, derrame pleural e ascite um ano antes. Para isso, realizou tratamento com tuberculostáticos durante seis meses. Ao realizar exame, foram verificadas pressão arterial de 110/70 mmHg, frequência cardíaca de 82 bpm, e o paciente apresentou-se consciente, alerta, quadriparético (força 0/5), com fraqueza bifacial e bulbar, com reflexo cutâneo plantar flexor bilateral e normal no que diz respeito ao restante do exame físico.

O uso de fenitoína e valproato de sódio para tratar as convulsões agravou a situação do paciente, que desenvolveu insuficiência respiratória, sendo necessário realizar entubação e ventilação mecânica.

DEFINIÇÃO

As porfirias são um grupo de oito distúrbios metabólicos causados por atividades alteradas das enzimas dentro da via biossintética do heme, com consequente acúmulo de vários precursores dessa rota. A alteração na atividade enzimática ocorre geralmente devido a uma mutação herdada no gene para aquela enzima.

O heme é essencial para todas as células e funciona como o grupo prostético de numerosas hemoproteínas, como hemoglobina, mioglobina, citocromos P450 (CYPs), óxido nítrico sintase, entre outras.

EPIDEMIOLOGIA

A porfíria intermitente aguda (PIA) é a de incidência mais comum entre as porfirias agudas no mundo, apresentando uma prevalência de aproximadamente 1 a 2/100.000 e 2,4/100.000 na Finlândia. Ela ocorre

em indivíduos de todas as etnias, mas é muito mais frequente nos países do norte da Europa. Estima-se que a PIA afete cerca de 75 mil pessoas nos países europeus, exceto no norte da Suécia, onde é mais frequente (1:1000).

O heme é sintetizado em cada célula humana para reações respiratórias e de oxidação e redução, sendo produzido principalmente nas células eritropoiéticas da medula óssea para síntese de hemoglobina (85%). O fígado é responsável pela maior parte do processo restante da síntese total do heme, onde este é utilizado primariamente para a produção das várias enzimas dos citocromos P450 (CYPs) (Fig. 56.1).

Oito enzimas sintetizam o heme a partir de glicina e succinil-CoA.

REGULAÇÃO DA SÍNTESE DO HEME

O controle do processo de produção do heme é realizado pelo fígado e pela medula óssea, especialmente devido às taxas de síntese da ALAS.

A ALAS ocorre de duas formas diferentes: ALAS1 ou ALASN (encontrada em todos os tecidos, codificada pelo gene localizado no cromossomo 3); ALAS2 ou ALAS-E (eritroide-específica e transcrita somente nos eritroblastos da medula óssea, codificada pelo gene eritroide-específico localizado no cromossomo X, locus p11,21).

A ALAS1 é uma enzima taxa-limitante na produção do heme no fígado e é controlada por retroalimentação negativa pelo reservatório de heme intracelular não comprometido. Isso proporciona um mecanismo de retroalimentação sensível, por meio do qual ALAS1 é ativada quando a necessidade do heme no fígado aumenta e sub-regulada quando o suprimento de heme é suficiente. Esses mecanismos de retroalimentação são importantes para pacientes com porfirias agudas que são agravadas quando a ALAS1 hepática é induzida. De acordo com isso, as porfirias agudas podem ser tratadas com heme exógeno, que é levado primeiramente aos hepatócitos, onde ele repleta o reservatório regulatório do heme, sub-regula ALAS1 e melhora o ataque agudo.

Nas células eritroides, a síntese do heme é regulada durante a diferenciação eritroide em resposta à eritropoietina (EPO), a fim de fornecer heme na quantidade requerida para a síntese da hemoglobina. Nessas células, a síntese de ALAS2 é induzida apenas durante a síntese ativa do heme. A taxa é limitada pela disponibilidade de ferro e não é inibida pelo heme. Os macrófagos do baço e do fígado degradam o heme e reciclam o ferro após a eritrofagocitose. Diferente da ALAS1, que é inibida pelo heme, a atividade da ALAS2 é estimulada, nas células eritroides, pelo heme e pelo ferro.

CLASSIFICAÇÃO

As porfirias são frequentemente classificadas como hepáticas ou eritropoiéticas, de acordo com o local de acúmulo do precursor heme. Elas também são classificadas como agudas ou cutâneas, evidenciando a manifestação clínica primária Tab. 56.1. Essas classificações não são completamente distintas e, em alguns casos, se sobrepõem.

Porfirias agudas (PA). As PAs apresentam uma variedade de sintomas neuroviscerais não específicos (p. ex., dor abdominal, distúrbios psiquiátricos, sintomas neurológicos), dos quais o mais comum é a dor abdominal. Os sintomas em geral ocorrem como ataques agudos, mas algumas vezes são crônicos.

Porfirias cutâneas (PC). As PCs são associadas à fotossensibilidade devido à ativação das porfirinas da pele pelas longas ondas de luz ultravioleta (UVA). A maioria das PCs manifesta-se por lesões cutâneas bolhosas crônicas nas áreas da pele expostas ao sol, particularmente no dorso das mãos. A fotossensibilidade aguda, não bolhosa, observada em pacientes com protoporfiria eritropoiética (PPE) é diferente das outras PCs.

SINAIS E SINTOMAS

O reconhecimento de que diferentes porfirias evidenciam diversidade em suas manifestações clínicas é imprescindível para entender esses distúrbios. Adicionalmente, as três porfirias mais comuns – porfiria cutânea tarda (PCT), PIA e PPE – não apresentam nenhuma característica clínica em comum (Tabs. 56.2 e 56.3 e Fig. 56.2).

Os pacientes com as porfirias agudas autossômicas dominantes – PIA, porfiria variegata (PV), e coproporfiria hereditária (CPH) – podem apresentar uma crise aguda com risco de vida. Esses ataques são raros porque a penetrância é baixa, e eles são difíceis de se diagnosticar devido à inespecificidade. Os ataques agudos ocorrem em pacientes com qualquer uma das porfirias agudas. A maioria dos pacientes tem um ou poucos ataques e recupera-se completamente pelo resto da vida, e menos de 10% deles desenvolvem ataques recorrentes.

As lesões dermatológicas nunca se desenvolvem em casos de PIA, mas são o único tipo de manifestação em alguns pacientes com PV (60% dos casos), e raramente se desenvolvem em pacientes com CPH (5% dos casos).

O chumbo, em pacientes com intoxicação por esse metal pesado, inibe enzimas da rota do heme (ALAD e FECH), podendo causar, dessa forma, um quadro clínico similar ao de algumas porfirias.

Patogênese dos achados clínicos

Porfirias eritropoiéticas (PPE)

As porfirinas, em estado oxidado, são avermelhadas, fluorescentes e fotossensibilizantes, enquanto os precursores das porfirinas e os porfirinogênios reduzidos são incolores e não fluorescentes. A maioria dos normoblastos da medula óssea apresenta acentuada fluorescência como resultado do acúmulo de porfirinas, principalmente no núcleo. A maior parte do excesso de produção e excreção das porfirinas causa

TABELA 56.1 Classificação das porfirias

Doenças	Classificação		Enzima afetada	Herança
	Tecido	Características clínicas		
Porfiria delta-aminolevulínica ácido deidratase (PAD)	Hepático	Aguda	ALA deidratase (ALAD)	Autossômica recessiva
Porfiria intermitente aguda (PIA)	Hepático	Aguda	Porfobilinogênio desamiase (PBGD)	Autossômica dominante
Coproporfiria hereditária (CPH)	Hepático	Aguda e cutânea	Coproporfirinogênio oxidase (CPO)	Autossômica dominante
Porfiria variegata (PV)	Hepático	Aguda e cutânea	Protoporfirinogênio oxidase (PPO)	Autossômica dominante
Porfiria cutânea tarda (PCT)	Hepático	Cutânea	Uroporfirinogênio descarboxilase (UROD)	Autossômica dominante
Porfiria hepatoeritropoiética (PHE)	Hepático	Cutânea	Uroporfirinogênio descarboxilase (UROD)	Autossômica recessiva
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Eritropoiético	Cutânea	Uroporfirinogênio III sintase (UROS)	Autossômica recessiva
Protoporfiria eritropoiética (PPE) – forma clássica	Eritropoiético	Cutânea	Ferroquelatase (FECH)	Autossômica dominante
Protoporfiria eritropoiética (PPE) – forma variante	Eritropoiético	Cutânea	Delta-aminolevulinato sintase – forma eritroide específica (ALAS2)	Recessiva ligada ao X

TABELA 56.2 Manifestações clínicas e abordagem ao diagnóstico das porfirias mais comuns

Doença	Sintomas de apresentação	Fatores exacerbantes	Testes de triagem mais comuns
Porfiria cutânea tarda (PCT)	Lesões dermatológicas bolhosas crônicas*	Ferro; álcool; fumo; estrógenos; hepatite C; Aids; hidrocarbonetos halogenados	Porfirinas no plasma e na urina
Porfiria intermitente aguda (PIA)	Neurovisceral**	Drogas (principalmente indutores do citocromo P450); progesterona; restrições dietéticas	Porfobilinogênio urinário
Protoporfiria eritropoiética (PPE)	Fotossensibilidade da pele não bolhosa aguda		Protoporfirina dos eritrócitos (total ou livre)

* Essas lesões também podem ocorrer na PV e menos comumente na PHC e muito mais na PEC e na PHE.
** Características também de CPH, PV e PAD.

eritropoiese inefetiva na medula óssea. A concentração de porfirinas também é elevada nos eritrócitos circulantes, e a hemólise pode resultar nos capilares dérmicos pela exposição à luz, causando dano celular e lise intravascular ou retirada pelo baço. A esplenomegalia é muito comum em pacientes com PEC e é presumida se secundária ao processo hemolítico. O excesso de porfirinas, produzidas pela medula óssea ou liberadas pela hemólise, é transportado no plasma até a pele ocasionando fotossensibilidade.

Porfirias aguda (PA)

Os seguintes mecanismos potenciais tem sido propostos para explicar a disfunção neurológica que ocorre em pacientes com PAs:

- A via do heme intermediária ou os produtos derivados dessa via podem ser neurotóxicos.
- A deficiência de PBG deaminase nos tecidos do sistema nervoso pode limitar a síntese do heme e a formação de importantes hemoproteínas.
- A síntese prejudicada de heme no fígado durante um ataque pode causar diminuição da atividade de triptofano pirrolase hepática, a qual pode aumentar os níveis de triptofano no plasma e no cérebro, resultando em uma elevação da síntese do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina.
- O vasospasmo pode ocorrer devido à pouca produção de óxido nítrico pela enzima hemoproteica óxido nítrico sintase, e ele determina as manifes-

tações cerebrais da PIA e possivelmente compromete o fluxo sanguíneo intestinal.

Porfirias cutâneas (PC)
Uma característica distinta da PCT é o acúmulo ma-

ciço de porfirinas no fígado. O tecido hepático fresco apresenta forte fluorescência vermelha na exposição à luz UV de ondas longas. As porfirinas em excesso são transportadas no plasma do fígado à pele, gerando vesículas na pele.

TABELA 56.3 Manifestações clínicas da porfiria aguda

Sinais e sintomas	Incidência estimada	Comentários
Gastrointestinais		
• Dor abdominal	85-95%	• Geralmente essa dor não remite (dura por horas ou mais), é mal localizada e pode ser do tipo câibra.
• Vômitos	43-88%	• A origem da dor é neurológica e raramente está associada a sinais peritoneais, febre ou leucocitose.
• Constipação	48-84%	• Náusea e vômitos frequentemente acompanham a dor abdominal.
• Diarreia	5-12%	• Sintomas gastrointestinais podem ocorrer concomitantemente à paresia de bexiga.
Neurológicos		
• Dor nas extremidades, nas costas, no tórax, no pescoço ou na cabeça	50-70%	• A dor pode começar no tórax ou nas costas e difundir-se para o abdome.
• Paresias	42-68%	• Dor nas extremidades indica envolvimento dos nervos sensoriais, com perda sensorial objetiva relatada em 10 a 40% dos casos. Podem ocorrer cedo ou tarde durante um ataque grave.
• Paralisia respiratória	9-20%	• Fraqueza muscular em geral inicia mais proximalmente do que distalmente e com mais frequência nas extremidades superiores do que nas inferiores.
• Sintomas mentais	40-58%	• A paralisia respiratória é precedida por neuropatia periférica motora progressiva e paresia.
• Convulsões	10-20%	• Esses sintomas podem variar de mudanças comportamentais menores a agitação, confusão, alucinações e depressão.
Cardiovasculares		
• Taquicardia		• Essas são manifestações neurológicas centrais da porfiria ou devido à hiponatremia, que frequentemente resultam da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético ou depleção de sódio.
• Hipertensão arterial sistêmica	64-85%	• A taquicardia pode justificar tratamento para controle, se for sintomática.
	36-55%	• Para sintomas cardiovasculares, pode ser necessário tratamento durante ataques agudos, e, algumas vezes, torna-se crônica.

DIAGNÓSTICO

A medida dos precursores da porfirina ALA e PBG, bem como das porfirinas na urina, no plasma, nos eritrócitos e nas fezes, é importante para o diagnóstico das diversas porfirias (Tabs. 56.2 e 56.4 e Fig. 56.2). Entretanto, objetivando a triagem, deve-se preferir os testes de primeira linha que podem determinar ou descartar o diagnóstico de porfiria. Testes diagnósticos adicionais são apropriados se um teste de triagem for positivo. O exame de excesso de PBG na urina é o teste de primeira linha essencial para pacientes com um ataque suspeito de PA. A medida do ácido 5-aminolevulínico não é essencial para estabelecer o diagnóstico, mas pode ser útil para a diferenciação de outras causas metabólicas de dor abdominal, como, por exemplo, a intoxicação por chumbo.

Ácido delta-aminolevulínico (ALA): a excreção normal urinária de ALA é de menos de 7 mg/24 h (53 mmol/24 h).

Porfobilinogênio (PBG): a excreção urinária normal de PBG varia de 2 a 4 mg/24 h ou de menos de 9 a 18 µmol/L. Em casos graves de PIA, a urina pode apresentar uma cor de vinho do porto devido à alta concentração de porfobilina, um produto acastanhado da auto-oxidação do PBG, e das porfirinas, que são avermelhadas.

TRATAMENTO

A escolha de tratamento para pacientes com porfirias depende do diagnóstico específico, e as PAs, PCT e PPE, são tratadas de maneira bem diferente.
Os ataques de indivíduos com porfirias agudas devem ser tratados urgentemente com hemina ou glicose para evitar doença prolongada e complicações fatais. Havendo aumento substancial do PBG, amostras de urina, sangue e fezes devem ser prontamente coletadas para posterior análise a fim de estabelecer o tipo de porfiria aguda en-

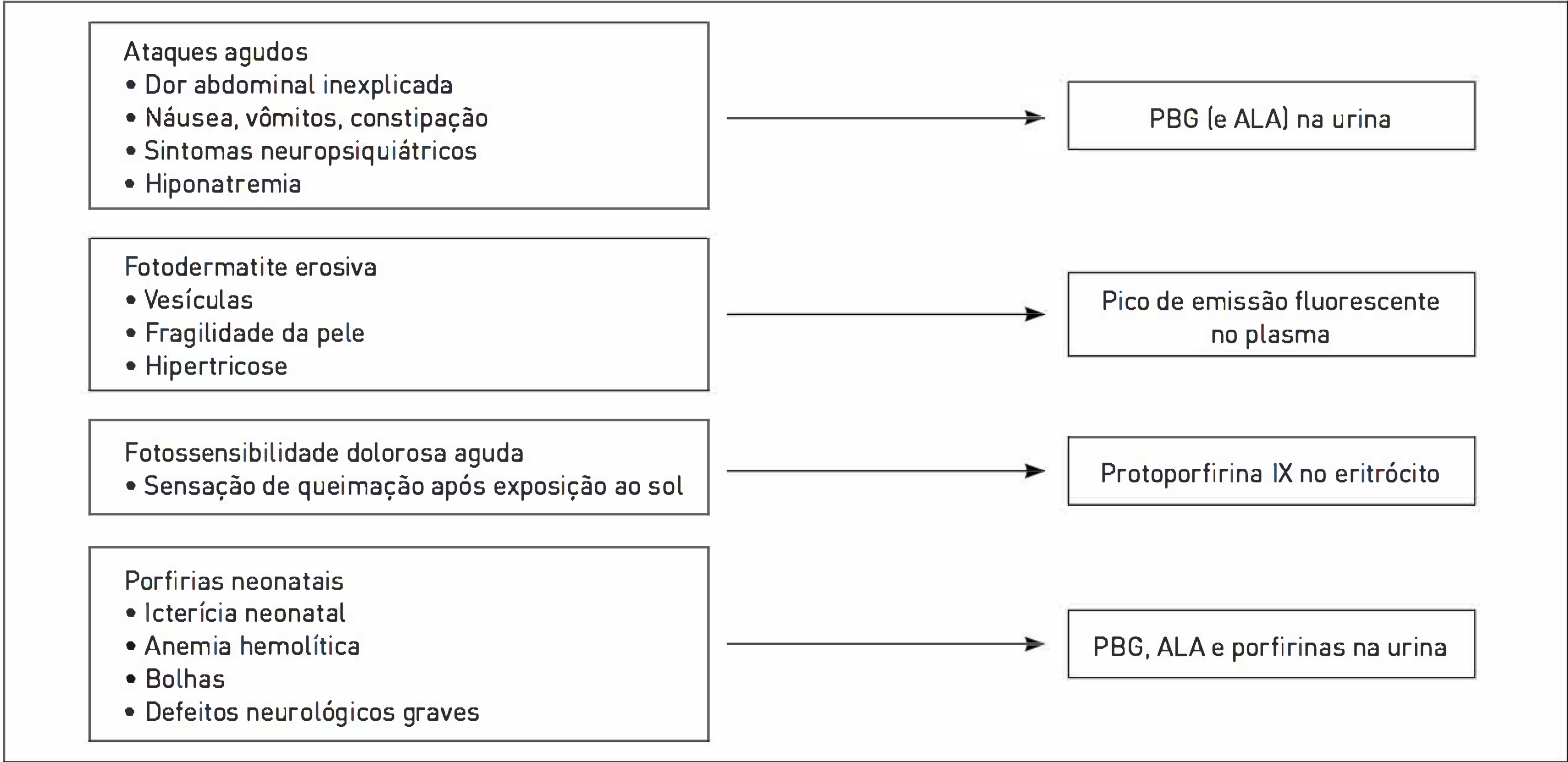


FIGURA 56.2
Manifestações clínicas das porfirias e testes diagnósticos de primeira linha.
PBG, porfobilinogênio; ALA, ácido 5-aminolevulínico.

TABELA 56.4 Achados bioquímicos mais significativos em casos de porfirias

Doenças	Achados bioquímicos mais significativos*			
	Urina	Plasma	Eritrócitos	Fezes
Porfiria delta-aminolevulínica ácido desidratase (PAD)	ALA, coproporfirina III	ALA, coproporfirina III	Protoporfirina zinco e baixa atividade de ALAD	•
Porfiria intermitente aguda (PIA)	ALA, PBG, coproporfirina		Baixa atividade de PBGD	•
Coproporfiria hereditária (CPH)	ALA, PBG, coproporfirina III	°620 nm [■]	•	Coproporfirina III
Porfiria variegata (PV)	ALA, PBG, coproporfirina III	Protoporfirina (628 nm [■])	•	Coproporfirina III e protoporfirina
Porfiria cutânea tarda (PCT)	Uroporfirina e heptacarboxilporfirina	Uroporfirina e heptacarboxilporfirina (620 nm [■])		Isocoproporfirina
Porfiria hepato-eritropoiética (PHE)	Uroporfirina e heptacarboxilporfirina	Uroporfirina e heptacarboxilporfirina (620 nm [■])	Protoporfirina zinco e baixa atividade de UROD	Isocoproporfirina
Porfiria eritropoiética congênita (PEC)	Uroporfirina I e coproporfirina I	Uroporfirina I e coproporfirina I (620 nm [■])	Uroporfirina I e coproporfirina I	Coproporfirina I
Protoporfiria § eritropoiética (PPE) – forma clássica		Protoporfirina (634 nm [■])	Protoporfirina livre¶	Protoporfirina [•]
Protoporfiria § eritropoiética (PPE) – forma variante		Protoporfirina	Protoporfirina livre e zinco¶	Protoporfirina [•]

* Abreviaturas das enzimas conforme Tabela 56.1.
• Níveis de porfirinas normais ou levemente aumentados.
■ Pico de emissões fluorescentes do plasma diluído em pH neutro.
° Porfirinas plasmáticas geralmente normais, mas elevadas quando as lesões de pele vesiculares se desenvolvem.
§ As porfirinas urinárias (especialmente coproporfirina) aumentam somente com hepatopatia.
¶ Protoporfirina zinco menor ou igual 5% do total na PPE clássica, mas 15 a 50% na forma variante.

TABELA 56.5 Manejo das porfirias agudas

		Medidas terapêuticas
Preventivas		Prescrever drogas da lista segura, evitar álcool, fumo e maconha, evitar dietas e jejum, portar um alerta médico na carteira ou em corrente/pulseira
De suporte		Interromper a administração de drogas porfirinogênicas
Específicos	- Reprimir a síntese do heme	Hemin* 4 mg/kg/dia, por 3 a 4 dias consecutivos
	- Hiponatremia e jejum	Manter fluidos e ingesta calórica Casos leves: 2 L de solução salina normal com 5 a 10% de dextrose ou glicose (> 200 g/dia) Hiponatremia grave: infusão de solução salina a 3% (500 mmol/L) Correção < 12 mmol/L/dia
Tratamento dos sintomas	- Neuropatia autonômica <ul style="list-style-type: none">• Dor abdominal• Vômitos e sedação• Constipação• Hipertensão e taquicardia• Função anormal dos esfíncteres• Arritmia	Opioides (petidina, morfina, codeína), ácido acetilsalicílico; paracetamol Promazina, clorpromazina, ciclizina e ondansetron Laxativos, lactulose Betabloqueadores (propranolol, atenolol e labetalol) Cateter uretral Betabloqueadores (acompanhamento do paciente na UTI)
	- Neuropatia sensorial ou motora periférica <ul style="list-style-type: none">• Dor nas extremidades, nas costas ou em ambos• Fraqueza muscular• Paresia dos músculos respiratórios• Paresia bulbar (disartria, disfagia, disfonia)	Opioides Fisioterapia de ativação precoce Acompanhamento na UTI, ventilação mecânica Sinal de mau prognóstico; sonda nasogástrica e fonoaudiologia
	- Envolvimento do SNC <ul style="list-style-type: none">• Insônia e ansiedade• Alucinações• Alteração da consciência <ul style="list-style-type: none">• Convulsões	Lorazepam Clorpromazina Acompanhamento do paciente na UTI Acompanhamento do paciente na UTI, monitoração e correção da hiponatremia Diazepam (10 mg, IV, 1 vez apenas), sulfato de magnésio, gabapentina ou clonazepam se tratamento prolongado for necessário
Casos extremamente graves e recorrentes		Péssima qualidade de vida; considerar transplante de fígado

IV, intravenoso; SNC, sistema nervoso central.
* Hemin humano estabilizado com arginina (Normosang®) está disponível no mundo inteiro, exceto nos EUA, onde hemin liofilizado está disponível.

quanto o tratamento é iniciado imediatamente (Tab. 56.5 e Quadro 56.1).

Pacientes que apresentam PCT respondem rapidamente ao tratamento de redução do ferro, por exemplo, por repetidas flebotomias ou por um regime de dose baixa de hidroxicloroquina.

Deve-se evitar a exposição solar para casos de PEC e PPE e para pacientes com PV e PCH que apresentam vesículas na pele. O betacaroteno pode melhorar a tolerância ao sol na PPE.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Nesse caso, realizou-se estudo eletrofisiológico que evidenciou neuropatia desmielinizante e axonal mista assi-

métrica sensório-motora, envolvendo os quatro membros, predominantemente os membros superiores. O porfirinogênio urinário foi positivo, possibilitando o diagnóstico de porfiria aguda. O uso de fenitoína e valproato de sódio, seguido de levetiracetam, agravou a situação, como observado pela elevação do porfirinogênio urinário. Esses medicamentos foram substituídos então por gabapentina. A maioria das drogas danosas nas PAs são os indutores das CYPs hepáticas, como os tuberculostáticos e os anti-convulsivantes que o paciente utilizou e que podem ter desencadeado e também agravado o ataque porfírico.

O manejo conservador foi mantido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) durante três meses, e o paciente recuperou gradualmente o quadro neurológico e recebeu alta após normalização das funções bulbares, como deglutição e recuperação parcial da força motora em 2-3/5.

QUADRO 56.1 Lista parcial das drogas conhecidas não seguras e seguras em casos de porfirias agudas

Não seguras	Seguras
Álcool	Acetaminofeno
Barbituratos*	Ácido acetilsalicílico
Carbamazepina*	Atropina
Carisoprodol*	Brometos
Clonazepam (altas doses)	Cimetidina
Danazol	Eritropoietina*¶
Diclofenaco (e possivelmente outros AINEs)	Gabapentina
Ergots	Glicocorticoides
Estrógenos*§	Insulina
Etclorvinol*	Analgésicos narcóticos
Glutetimida*	Penicilina e derivados
Griseofulvina*	Fenotiazinas
Mefenitoína	Ranitidina*¶
Meprobamato* (também mebutamato*, tibamato*)	Estreptomicina
Metiprilon	Vigabatrina
Metoclopramida*	
Fenitoína*	
Primidona*	
Progesterona e progestinas sintéticas*	
Pirazinamida*	
Pirazolonas (aminopirina, antipirina)	
Rifampicina*	
Succimida (etossuximida, metsuximida)	
Sulfonamidas*	
Ácido valproico*	

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides.
* A porfiria é listada nos itens contraindicação, advertência, precaução ou efeito adverso na bula desses produtos.
¶ Embora a porfiria esteja listada como precaução na bula, essas drogas são consideradas seguras por outras fontes.
§ Os estrógenos não são seguros para pacientes com porfiria cutânea tarda, mas podem ser utilizados com precaução naqueles com porfirias agudas.
Obs.: Fontes mais completas devem ser consultadas em *websites* da American Porphyria Foundation (www.porphyrifoundation.com) e da European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.com).

LEITURAS RECOMENDADAS

Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:24-30.

Deybach JC, Badminton M, Puy H, Sandberg S, Frank J, Harper P, et al. European porphyria initiative(EPI): a platform to develop a common approach to the management of porphyrias and to promote research in the field. Physiol Res. 2006;55 Suppl 2:S67-73.

Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil Sj, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology: basic principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.

Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:19.

Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: clinical report of four cases and review of literature. Indian J Crit Care Med. 2010;14(2):1-10.

Phillips JD, Anderson KE. The porphyrias. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. Chapter 57.

Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet. 2010;375(9718):924-37.

Síndromes mielodisplásicas

Jordana de Fraga Guimarães

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 62 anos, branca, compareceu ao serviço de emergência devido a calafrios e febre com início há dois dias. Ela apresentou história clínica de síndrome mielodisplásica diagnosticada há dois anos. Naquele momento, uma anemia macrocítica com níveis normais de folato e vitamina B₁₂ culminou em investigação adicional. A biópsia de medula óssea evidenciou uma medula hiper celular, com sideroblastos em anel e precursores eritroides multinucleados, e menos de 1% de blastos. A paciente foi tratada com azacitidina desde o diagnóstico. Ao realizar exame, ela estava febril (39,4°C) e taquicárdica (102 bpm) e apresentou pressão arterial de 110/70 mmHg e frequência respiratória de 22 rpm. Não foram obtidos achados significativos, no restante do exame físico. A partir do hemograma, verificaram-se hemoglobina de 7 g/dL, leucócitos de 42.000/ μ L e plaquetas de 36.000/ μ L. O esfregaço do sangue periférico mostra presença de bastões de Auer.

DEFINIÇÃO

As síndromes mielodisplásicas constituem um grupo heterogêneo de distúrbios clonais adquiridos das células-tronco hematopoéticas, sendo caracterizadas por diminuição na contagem de uma ou mais séries hematológicas, hiperplasia medular e inúmeras alterações morfológicas e citogenéticas nas células hematológicas. Há risco de desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) para pacientes com qualquer uma das formas de mielodisplasia. Essa é a condição hematológica mais frequente em idosos.

EPIDEMIOLOGIA

A mielodisplasia apresenta-se em duas circunstâncias clínicas distintas: primária (idiopática) ou relacionada à terapia. No primeiro grupo, a idade de acometimento é geralmente acima de 60 anos. A síndrome mielodisplásica relacionada à terapia ocorre 4 a 7 anos após o tratamento de neoplasias diversas com drogas quimioterápicas (p. ex.,

bussulfano, nitrosoureia, procarbazina, etc.) e/ou radioterapia. De 10 a 20% dos indivíduos tratados com essas modalidades terapêuticas podem ser afetados. O risco de desenvolvimento de LMA é maior com as síndromes mielodisplásicas relacionadas à terapia.

SINAIS E SINTOMAS

Muitos pacientes assintomáticos, até 50%, descobrem que são portadores da doença por meio de anormalidades evidenciadas no hemograma de rotina. A anemia é a principal alteração observada nesse exame. Quando sintomáticos, os sintomas e os sinais relatados são fadiga, dispneia, infecções de repetição e sangramento, os quais refletem insuficiência da hematopoiese medular.

Manifestações como febre e perda de peso sugerem mais um processo mieloproliferativo (p. ex., desenvolvimento de leucemia aguda) do que um mielodisplásico ou apresentam-se na fase tardia da mielodisplasia. As principais alterações verificadas no exame físico são palidez (anemia), púrpura e petéquias (trombocitopenia).

As principais causas de morte ocorrem devido a infecções (a mais comum) e sangramentos, que são complicações relacionadas à pancitopenia, e não à transformação leucêmica.

PATOGÊNESE

A medula óssea é parcial ou completamente substituída por uma progênie clonal multipotente (Quadro 57.1), que apresenta a capacidade de diferenciar-se em hemácias, granulócitos e plaquetas, porém de forma ineficiente. Em pacientes com síndromes mielodisplásicas, a maturação está defeituosa, e a hematopoiese é ineficaz – resultado de uma elevada taxa de apoptose. As anormalidades cromossômicas envolvem tipicamente os cromossomos 5 e 7, e a existência destas está associada a um pior prognóstico. A displasia afeta todas as linhagens não linfoides (eritroide, granulocítica, monocítica e megacariocítica) (Fig. 57.1).

Células-tronco

Existem várias plataformas de células-tronco que se diferem quanto à “potência”. **Células pluripotentes** (p. ex., células-tronco embrionárias) apresentam a capacidade de gerar todos os tecidos das três camadas embrionárias (ectoderma, endoderma e mesoderma). **Células multipotentes** (p. ex., células-tronco de adultos) podem dar origem apenas a células especializadas de uma única camada embrionária (p. ex., células-tronco da medula que originam apenas células sanguíneas).

DIAGNÓSTICO

A anemia é o achado mais comum no hemograma de pacientes com síndromes mielodisplásicas, e esta pode estar associada a neutropenia e trombocitopenia. Essas duas alterações, isoladamente, não ocorrem com frequência. O volume corpuscular médio (VCM) apresenta-se normal ou elevado (macrocitose). A contagem de reticulócitos está normal ou baixa. No esfregaço de sangue periférico, macrovalócitos podem ser encontrados. Os neutrófilos são uma série frequentemente afetada, com neutropenia. As alterações morfológicas dos neutrófilos são redução da granulação, do número de lóbulos (pseudo-Pelger-Huet: neutrófilos com dois lóbulos) e existência de corpúsculos de Dohle. Formas jovens de células, como promielócitos e mieloblastos (em geral < 10%), podem ser encontrados também no sangue periférico. Havendo bastões de Auer em paciente com diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica, pode-se sugerir que esta já tenha progredido

QUADRO 57.1 Origem embriológica dos tecidos

Camadas germinativas	O que originam
Ectoderma	
– Ectoderma superficial	Epiderme, adeno-hipófise, entre outros
– Neuroectoderma	Sistema nervoso central (cérebro e medula espinal) e suas células, neuro-hipófise, retina, entre outros
– Crista neural	Sistema nervoso autonômico, nervos cranianos, melanócitos, células cromafínicas da suprarrenal, células C ou parafoliculares da tireoide, entre outros
Endoderma	Pulmões, fígado, pâncreas, paratireoides, células foliculares da tireoide, entre outros
Mesoderma	Músculos, ossos, coração e vasos, sangue, córtex da glândula suprarrenal

para LMA. A monocitose é um achado frequente nesses pacientes. O número de plaquetas pode estar reduzido, e as alterações morfológicas observadas são aumento do tamanho dessa célula e redução do número de grânulos. O exame da medula é fundamental para a realização do diagnóstico. A medula óssea é, de forma característica, hipercelular, mas pode ser também normocelular e, menos comumente, hipocelular, em 20% dos casos, podendo causar equívoco de diagnóstico por aplasia de medula. Os indícios de eritropoiese anormal incluem características megaloblásticas, sideroblastos em anel e precursores eritroides multinucleados. O número de blastos está aumentado (essa quantidade correlaciona-se fortemente com o prognóstico), e os precursores granulocíticos são hipogranulares e hipossegmentados. Os megacariócitos apresentam uma redução no número de núcleos. O risco de progressão para LMA depende do número de blastos na medula – quanto maior, mais elevado é o risco. Menos de 10% dos pacientes com a forma anemia refratária desenvolvem LMA. Já os pacientes com excesso de blastos ou leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) evoluem para essa complicação em 20 a 50% dos casos e apresentam um prognóstico mais desfavorável (ver classificação adiante). O principal diagnóstico diferencial das mielodisplasias deve ser realizado com LMA. Arbitrariamente, se há mais de 20% de blastos na medula, o diagnóstico é de LMA. A anemia megaloblástica também é um importante diagnóstico diferencial. Enquanto na mielodisplasia há neutrófilos com redução da lobulação, na

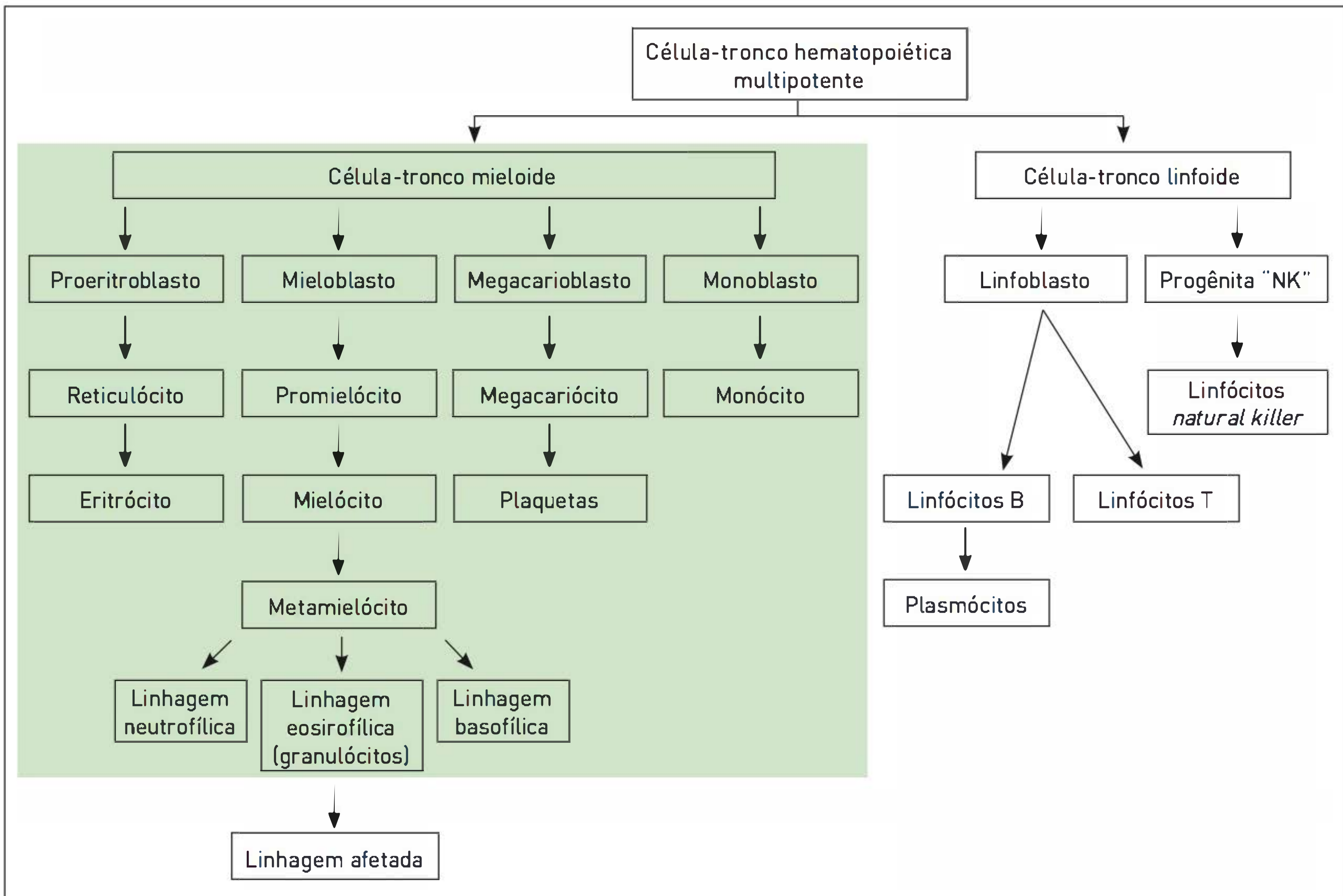


FIGURA 59.1

Fluxograma das linhagens eritroide, granulocítica, monocítica e células *natural killer* (NK) megacariocítica.

Fonte: Adaptada de Le e colaboradores.¹

anemia megaloblástica o aumento da lobulação é um fator característico.

Um pior prognóstico está relacionado a deleções completas nos cromossomos 5 e 7.

CLASSIFICAÇÃO

Clinicamente, é de grande utilidade a classificação elaborada pelo French-American-British Cooperative Group² para essas síndromes.

Classificação do French-American-British Cooperative Group:

- Anemia refratária (AR, 21%) – < 5% de blastos na medula; < 1% de blastos no sangue periférico; < 15% de sideroblastos em anel na medula.
- Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA, 17%) – < 5% de blastos na medula; < 1% de blastos no sangue periférico; ≥ 15% de sideroblastos em anel na medula.

- Anemia refratária com excesso de blastos (AREB, 37%) – 5-19% de blastos na medula.
- Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t, 12%) – 20-30% de blastos na medula, > 5% de blastos no sangue periférico ou a presença de bastões de Auer.
- Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC, 13%) – ≥ 20% de blastos na medula, < 5% de blastos no sangue periférico, monocitose > 1.000/mm³.

A Organização Mundial da Saúde, em 1999, propôs algumas modificações para essa classificação.³ Nessa nova classificação, a AREB-t e a LMMC são retiradas e classificadas como a primeira no grupo das LMA e a segunda no grupo das síndromes mielodisplásicas/mieloproliferativa respectivamente. O grupo AREB foi subdividido em AREB-1 (< 10% de blastos) e AREB-2 (> 10% de blastos). Duas novas categorias foram criadas: citopenia refratária com displasia multilinear (CRDM) e citopenia refratária com displasia multilinear e sideroblastos em anel (CRDM/SA). Os pacientes

com deleção 5q também foram separados em um grupo à parte.

O International Prognostic Scoring System (IPSS) é um escore prognóstico que considera a porcentagem de blastos na medula óssea, as alterações citogenéticas e a gravidade das citopenias.

TRATAMENTO

Não há uma terapia efetiva para essas doenças. A única alternativa de cura para as síndromes mielodisplásicas é o transplante alogênico de células-tronco; no entanto, o papel dessa intervenção é limitado pela idade frequentemente elevada e pelo curso insidioso. A taxa de sobrevida é de 50% em três anos.

A administração de azacitidina é um tratamento efetivo para a melhora dos sintomas, da contagem de hemácias e para prolongar o tempo de conversão para LMA.

O uso de lenalidomida foi recentemente aprovado para o tratamento da anemia em pacientes com mielodisplasia e que necessitam de transfusões frequentes. A eficácia dessa terapia é particularmente alta nos indivíduos com deleção 5q.

Os pacientes com neutropenia primária grave podem utilizar fatores de crescimento mieloide, como o G-CSF. As medidas de suporte consistem na transfusão de hemácias e na administração de eritropoietina semanalmente para os pacientes com anemia grave. A ação da eritropoietina, em alguns indivíduos, aproximadamente 20%, reduz a necessidade de transfusões repetidamente.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente, de 62 anos, apresenta diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica, com sintomas súbitos de febre e calafrios. Devido à febre, sugere-se mais um processo

mieloproliferativo (p. ex., desenvolvimento de leucemia aguda) do que mielodisplásico apenas. Obviamente, qualquer paciente com história de síndrome mielodisplásica, que se apresente com febre, deve ser avaliado para verificar existência de sepse (deve-se considerar as anormalidades da contagem e/ou a função dos granulócitos que podem predispor às mais diversas infecções). Contudo, no caso desse paciente, a existência de bastões de Auer sugere transformação leucêmica.

REFERÊNCIAS

1. Le T, Bhushan V, Tolles J. First Aid for the USMLE Step 1 2011. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51(2):189-99.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol.* 1999;10(12):1419-32.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Catenacci DVT, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. *Blood Rev.* 2005;19(6):301-19.
- Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. editores. *Harrison: medicina interna.* 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.
- McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, editors. *Current: medical diagnosis and treatment.* 47th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Mufti GJ. Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004;17(4):543-57.
- Zacharias DG, Nelson TJ, Mueller PS, Hook CC. The science and ethics of induced pluripotency: what will become of embryonic stem cells? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(7):634-40.

Neoplasias mieloides

Denise Lehugeur

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 45 anos, procurou auxílio médico devido a múltiplos nódulos indolores no couro cabeludo e na região torácica superior que aumentaram rapidamente nos últimos 30 dias. Ele apresentou febre baixa, perda de peso e fadiga. À palpação, os nódulos do couro cabeludo e das mamas estavam firmes, nodulares e indolores. Também foram evidenciadas hipertrofia gengival e hepatoesplenomegalia discretas. A partir do hemograma, foram constatadas leucopenia ($2.900/\mu\text{L}$), anemia ($8,6 \text{ g/dL}$) e trombocitopenia ($80.000/\mu\text{L}$). Uma biópsia da massa mamária foi realizada.

INTRODUÇÃO

Todos os distúrbios mieloproliferativos podem progredir para leucemia mieloide aguda.

Os distúrbios mieloides (Quadro 58.1) incluem a leucemia mieloide aguda (LMA), os distúrbios mieloproliferativos (leucemia mieloide crônica [LMC], policitemia vera [PV], trombocitose essencial [TE] e mielofibrose primária [MP]), e as síndromes mielodisplásicas. A LMA e a LMC são abordadas a seguir. Na Tabela 58.1, trata-se conjuntamente da PA, da TE e da MP. As síndromes mielodisplásicas são tratadas em um capítulo à parte.

Os distúrbios mieloides clonais são causados por mutações adquiridas em células medulares multipotenciais ou em progenitores celulares muito precoces. As diferentes mutações podem resultar em fenótipos que variam de leve prejuízo, nos níveis habituais das células sanguíneas, prejuízo funcional insignificante, com poucas consequências na longevidade, até citopenias graves e morte em dias se o distúrbio não for tratado.

Na PV ou na TE, a maturação dos progenitores gera células quase normais em aparência e função, mas com contagens no sangue excessivas (eritrócitos na PV e plaquetas na TE). Além disso, é comum a sobreposição de

QUADRO 58.1 Organização das malignidades mieloides

Neoplasias mieloides

- Leucemia mieloide aguda (LMA)
- Neoplasias mieloproliferativas
 - Leucemia mieloide crônica (LMC)
 - Policitemia vera (PV)
 - Trombocitose essencial (TE)
 - Mielofibrose primária (MP)
- Síndromes mielodisplásicas – ver Capítulo Síndromes mielodisplásicas para detalhes
 - Leucemia mielomonocítica crônica
 - Leucemia mieloide crônica atípica, BCR-ABL1 negativa
 - Leucemia mielomonocítica juvenil
 - Anemia refratária

características nos diferentes distúrbios mieloides, como trombocitose em PV, TE, MP e LMC.

Esses achados evidenciam a imprevisibilidade da capacidade de diferenciação das células mutantes multipotenciais não havendo explicações genéticas conhecidas para isso. Relações estreitas entre a alteração citogenética e o fenótipo ocorrem apenas em poucas circunstâncias, e, mesmo estas, são imperfeitas, como, por exemplo, o

TABELA 58.1 Policitemia vera, trombocitose essencial e mielofibrose primária

	Definição	Eritrócitos	Leucócitos	Plaquetas	Fisiopatologia
PV	Distúrbio mieloproliferativo crônico que ocorre devido à multiplicação clonal de uma célula progenitora hematopoiética pluripotencial, causando uma produção excessiva, sobretudo de eritrócitos de fenótipo normal	↑	↑	↑	Mutação JAK2 (cromossomo Filadélfia ausente)
TE	Similar à PV, mas há uma produção excessiva de plaquetas em vez de eritrócitos	—	—	↑	Mutação JAK2 (cromossomo Filadélfia ausente)
MP	Distúrbio mieloproliferativo associado à fibrose medular e à consequente hematopoiese extramedular	↑	Variável	Variável	Mutação JAK2 (cromossomo Filadélfia ausente)

Fonte: Adaptada de Le e colaboradores.¹

cromossomo Filadélfia em que ocorre a translocação t(9,22)(q34;q11)(BCR-ABL; p210) com a leucemia mieloide crônica e a t(15;17)(q22;q21)(PML-RARα) com a leucemia promielocítica aguda.

Classicamente, os distúrbios mieloproliferativos geram síndromes características com manifestações clínicas e laboratoriais bem definidas, e é possível agrupar a maioria dos pacientes em designações diagnósticas clássicas (Tab. 58.2).

Entretanto, esses distúrbios são reunidos porque a doença pode desenvolver-se de diferentes formas e porque distúrbios híbridos são comumente observados. Além disso, mutações do gene JAK2 parecem ter um papel na formação de todos os distúrbios (exceto da LMC).

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Definição

A LMA, também denominada leucemia não linfocítica aguda, consiste em um grupo de neoplasias, envolvendo os precursores comprometidos com o desenvolvimento da linhagem mieloide, isto é, aqueles que originam os elementos eritroides, granulocíticos e megacariocíticos (ver Capítulo Síndromes mielodisplásicas).

A LMA é caracterizada por uma proliferação clonal de precursores mieloides com uma reduzida capacidade de diferenciação em elementos celulares mais maduros, resultando em um acúmulo de blastos leucêmicos ou formas imaturas na medula óssea, no sangue periférico e em outros tecidos, com redução variável na produção de eritrócitos normais, granulócitos maduros e plaquetas. A maior produção de células malignas, junto à redução nos elementos maduros, causa diversas consequências sistêmicas, incluindo anemia, sangramentos e risco aumentado de infecção.

Epidemiologia

A LMA é a leucemia aguda que ocorre mais comumente em adultos, estabelecendo aproximadamente 80% dos casos nesse grupo etário. Nos EUA, a incidência tem sido estável em 3 a 5 casos por 100.000 habitantes. Em contraste, a ocorrência de LMA corresponde a menos de 10% das leucemias agudas em crianças com menos de 10 anos. Em adultos, a idade média de realização do diagnóstico é de cerca de 65 anos. A relação de incidência da doença em homens e mulheres é em torno de 5:3.

TABELA 58.2 Características laboratoriais dos distúrbios mieloproliferativos

	Leucócitos	Hematócrito	Contagem de plaquetas	Morfologia eritroide
Leucemia mieloide crônica	↑↓	N	N ou ↑	N
Mielofibrose	N ou ↓ ou ↑	N ou ↓	↓ ou N ou ↑	A
Policitemia vera	N ou ↑	↑	N ou ↑	N
Trombocitose essencial	N ou ↑	N	↑↑	N

A, anormal; N, normal; ↑, elevado; ↓, reduzido.

Fatores predisponentes

Ver Quadro 58.2.

■ Patogênese

A LMA desenvolve-se devido a uma série de mudanças genéticas nos precursores hematopoiéticos. Essas mudanças alteram o crescimento e a diferenciação hematopoiéticos

QUADRO 58.2 Condições predisponentes ao desenvolvimento de LMA

Fatores ambientais

- Radiação
- Benzeno
- Agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II e outras drogas citotóxicas
- Tabagismo

Doenças adquiridas

- Doenças mieloides clonais:
 - Leucemia mieloide crônica
 - Mielofibrose primária
 - Trombocitemia essencial
 - Policitemia vera
 - Citopenias clonais
 - Hemoglobinúria paroxística noturna
- Outros distúrbios hematopoiéticos:
 - Anemia aplásica
 - Fascite eosinofílica
 - Mieloma
- Outros distúrbios:
 - Infecção pelo HIV
 - Distúrbios tireoidianos
 - Distúrbios poliendócrinos

Condições herdadas ou congênitas

- Irmão gêmeo com LMA
- Trombocitopenia amegacariocítica congênita
- Ataxia-pancitopenia
- Síndrome de Bloom
- Agranulocitose congênita (síndrome Kostmann)
- Trombocitopenia crônica com microdeleção 21q22.12
- Síndrome de Blackfan-Diamond
- Síndrome de Down
- Síndrome de Dubowitz
- Disceratose congênita
- LMA familiar (pura, não sindrômica)
- Distúrbio plaquetário familiar
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Naxos
- Neurofibromatose tipo 1
- Síndrome de Noonan
- Síndrome de Poland
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Síndrome de Seckel
- Síndrome de Shwachman
- Síndrome de Werner (progéria)
- Síndrome Wolf-Hirschhorn
- Síndrome WT

normais, resultando no acúmulo de grande número de células mieloides imaturas anormais na medula óssea e no sangue periférico. Essas células podem dividir-se e proliferar-se, mas não podem diferenciar-se em células hematopoiéticas maduras.

A progressão para LMA requer uma série de eventos genéticos, iniciando com expansão clonal de uma célula-tronco leucêmica transformada. Os eventos mutacionais específicos necessários para essa progressão não estão ainda bem definidos. A “hipótese de dois acidentes” da leucemogênese determina que a LMA é a consequência de pelo menos duas mutações, uma conferindo uma vantagem proliferativa, e outra prejudicando a diferenciação hematopoiética.

Classificação

Para realizar classificação da LMA utiliza-se o sistema da OMS, que alia morfologia, imunofenótipo, citogenética e características clínicas. Atualmente, esse sistema é o mais relevante para as decisões clínicas.

Há quatro grupos principais de LMA reconhecidos nesse sistema de classificação:

- LMA com anormalidades genéticas recorrentes.
- LMA com características relacionadas à mielodisplasia.
- LMA relacionada ao tratamento e à síndrome mielo displásica.
- LMA não especificada de outra forma.

Os casos de LMA não especificada de outra forma são adicionalmente subclassificados tanto pela morfologia quanto pelo sistema de classificação Franco-Americano-Britânica (FAB), que é baseado na morfologia e na citológica, como consta a seguir:

- Leucemia aguda indiferenciada – M0.
- Leucemia mieloblástica aguda – M1.
- Leucemia mieloblástica aguda com diferenciação – M2.
- Leucemia promielocítica aguda – M3.
- Leucemia mielomonocítica aguda – M4.
- Leucemia monoblástica aguda – M5.
- Eritroleucemia – M6.
- Leucemia megacarioblástica – M7.

Alguns subgrupos do sistema FAB correlacionam-se com características clínicas ou patológicas, como as seguintes:

- Diferenciação promielocítica com coagulação intravascular disseminada – FAB M3.
- Diferenciação monocítica com infiltração de tecidos moles – FAB M4.
- Diferenciação megacarioblástica com fibrose medular – FAB M7.

■ Sinais e sintomas

Os pacientes com LMA geralmente apresentam sintomas relacionados a complicações de pancitopenia (p. ex., anemia, neutropenia e trombocitopenia), incluindo também os seguintes:

- Fadiga geral na maioria dos pacientes e frequentemente antecedente ao diagnóstico em alguns meses.
- Palidez e fraqueza relacionadas à anemia são de incidência comum.
- Infecções de gravidade variável.
- Sangramentos: epistaxe, sangramento gengival, equimose ou metrorragia.
- Dor óssea é infrequente em adultos com LMA, embora alguns indivíduos relatem desconforto ou sensibilidade esternal, ocasionalmente com dor nos ossos longos, que pode ser grave, em especial nos membros inferiores, devido à expansão da cavidade medular pelo processo leucêmico.

Em geral é difícil estabelecer precisamente o início da LMA, em parte porque os indivíduos apresentam diferentes limiares sintomáticos para procurar atendimento médico. É provável que a maioria dos pacientes tenha desenvolvido evidência clínica mais sutil de envolvimento da medula óssea por semanas ou talvez meses antes do diagnóstico. Essa condição algumas vezes possibilita a distinção entre leucemia de novo e leucemia associada a distúrbio hematológico precedente (Quadro 58.3).

■ Diagnóstico

Embora possa ser efetuado um diagnóstico presuntivo de LMA por meio da avaliação do esfregaço do sangue periférico quando há blastos leucêmicos circulantes, um diagnóstico definitivo geralmente requer a realização adequada de aspirado e biópsia de medula óssea. Ocasionalmente, o aspirado é “seco” devido a uma medula hiper celular repleta de blastos ou fibrose extensa. Uma biópsia de medula óssea adequada com *imprint* fornece material suficiente para diagnóstico em situações em que a medula não pode ser aspirada.

Estudos morfológicos, citoquímicos ou imunofenotípicos e citogenéticos devem ser realizados em cada caso e são necessários para o diagnóstico e para a classificação. A seleção do tratamento e um prognóstico acurado estão fortemente relacionados às informações desses estudos (Quadro 58.4).

Os estudos moleculares que evidenciam anormalidades em certos genes, como mutação FLT3, nucleofosmin (NPM1), KIT ou CEBPA, bem como perfis de expressão de genes, apresentam prognóstico significativo em pacientes adultos com LMA (Quadro 58.5).

■ Diagnóstico diferencial

É necessária a realização de diagnóstico diferencial da LMA quando ocorrem as seguintes situações:

- A contagem de blastos é limítrofe em 20%, como nas síndromes mielodisplásicas/mieloproliferativas.
- Os blastos podem estar elevados na medula óssea em regeneração após quimioterapia ou pelo efeito do fator de crescimento.
- Há dificuldade para evidenciar que os blastos são mieloides, como na leucemia linfóide aguda com coexpressão de marcadores mieloides, nas leucemias bifenotípicas e em tumores não hematológicos, mais comumente os carcinomas pulmonares de pequenas células que infiltram a medula óssea.
- Os elementos eritroides são proeminentes e mimetizam eritroleucemia, como na deficiência de folato e de vitamina B₁₂.
- Há 20% ou mais blastos que são efetivamente mieloblastos, mas que representam a transformação de outros distúrbios mieloides crônicos, como na LMC em crise blástica ou síndrome mielodisplásica/mieloproliferativa em transformação para LMA. Nessas situações, a distinção de LMA de LMC em crise blástica é realizada por meio da avaliação da importância dos inibidores de tirosinoquinase no tratamento desta, e deve-se saber que a LMA modificada devido a síndrome mielodisplásica é uma doença aguda originada por uma entidade crônica subjacente.

■ Tratamento

Na LMA, os regimes terapêuticos e os resultados diferem entre adultos mais jovens e mais idosos. Embora a divisão não seja clara, na maioria dos estudos, adultos idosos são os acima dos 60 anos.

O objetivo da quimioterapia (QMT) de indução da remissão é restaurar rapidamente a função normal da medula óssea e obter remissão completa (CR) (Tab. 58.3). A terapia de indução tem como propósito reduzir o número total de células leucêmicas para abaixo do nível citologicamente detectável. Em geral, entretanto, uma massa substancial de células é de forma persistentemente indetectável (doença residual mínima), causando recaída em poucas semanas ou meses se nenhum tratamento adicional for administrado.

O tratamento pós-indução ou consolidação da remissão geralmente compreende a realização, por uma ou mais vezes, de quimioterapia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas, que têm o intuito de erradicar a leucemia residual, possibilitando a cura. Ocasionalmente, o tratamento intensivo com finalidade de atingir a remissão completa é menos recomendável

QUADRO 58.3 Características clínicas da leucemia mieloide aguda

Febre

- Quase sempre relacionada à infecção
- Pronta investigação completa dos sítios de infecção potenciais
- Iniciar administração de antibióticos de amplo espectro empiricamente de forma imediata se os valores dos neutrófilos estiverem abaixo de 1.000/ μ L ou se houver alterações morfológicas com neutrófilos hipogranulares ou displásicos no sangue periférico, indicando déficit funcional dos neutrófilos
- Uma minoria dos pacientes apresenta febre apenas relacionada à leucemia, que melhora com o início da quimioterapia, especialmente nos pacientes com leucemia promielocítica

Pele

- Palidez devido à anemia
- Petéquias e equimoses secundárias à trombocitopenia ou à coagulação intravascular disseminada
- Lesão infiltrativa por envolvimento leucêmico (leucemia cútis ou sarcoma mieloide) que ocorre em mais de 13% dos pacientes e é mais comum naqueles com LMA-M4 ou M5. As lesões são frequentemente nodulares e de coloração violácea/cinza-azulado
- Sítios cutâneos de infecção podem ser primários ou metastáticos
- Nódulos violáceos macios e placas indicam existência de dermatose neutrofílica aguda (síndrome de Sweet)

Olhos

- Fundoscopia evidencia hemorragia e/ou placas esbranquiçadas na maioria dos pacientes
- Conjuntiva pode ser pálida, de acordo com a intensidade da anemia, mas com significância clínica variável

SNC

- Comprometimento do SNC é muito mais comum em pacientes que apresentam LMA com um componente monocítico proeminente, hiperleucocitose e em pacientes com menos de 2 anos
- Paciente pode ser assintomático ou apresentar cefaleia ou paralisia de par craniano

Orofaringe

- Hipertrofia gengival, especialmente nos subtipos monocíticos
- Candidíase oral
- Lesões herpéticas
- Avaliação dentária deve ser realizada antes do início do tratamento a fim de que a profilaxia dentária (p. ex., extrações) seja efetiva, se os resultados das contagens sanguíneas permitirem

Organomegalia

- Adenopatia palpável é incomum, e aumento significativo dos linfonodos é raro
- Graus acentuados de hepatomegalia e esplenomegalia são incomuns e podem sugerir a ocorrência de leucemia linfoblástica ou LMA de uma mieloproliferação prévia

Articulações

- Cerca de 4% dos pacientes pode apresentar-se com poliartrite/artralgia migratória, bem como com dor e sensibilidade óssea. Outras causas de doença articular que podem ocorrer são as seguintes: gota, pseudogota, infecções e/ou infiltração sinovial direta com células leucêmicas

Sarcoma mieloide

- Doença extramedular proeminente, também denominada sarcoma granulocítico, mieloblastoma ou cloroma
- Pode preceder ou ocorrer concomitantemente à doença medular
- Sítios isolados incluem osso, periósteo, tecidos moles, linfonodos; menos comumente intestino, mediastino, região epidural, útero e ovário
- Deve ser sempre considerado no diagnóstico diferencial de tumores pequenos redondos e azulados
- A abordagem terapêutica é a mesma para LMA com ou sem envolvimento da medula óssea

devido à idade do paciente, à debilidade, à existência de comorbidades significativas e/ou à quimioterapia prévia. Pacientes que provavelmente não sobreviverão ao tratamento podem ser identificados pelo *performance status* precário, utilizando a escala Karnofsky ou ECOG (Zubrod) e constatando comorbidades e indicadores prognósticos (Quadro 58.4).

O tratamento de leucemia promielocítica aguda (LPA) é diferente do das outras formas de LMA, e a terapia de indução inclui o ácido all-transretinoico

(ATRA) e uma antraciclina. Para pacientes com LPA de alto risco baseado nas contagens iniciais de mais de 10.000 leucócitos/ μ L, a adição do trióxido de arsênico pode ser benéfica.

■ Prognóstico

Aproximadamente 70 a 80% dos adultos com menos de 60 anos apresenta remissão completa (RC). Quimioterapia de altas doses pós-remissão possibilita que 35 a

QUADRO 58.4 Fatores de risco para leucemia mieloide aguda

Fatores favoráveis	Fatores desfavoráveis
Idade < 50 anos	Idade > 60 anos
Escore Karnofsky > 60%	Escore Karnofsky < 60%
Fenótipo MDR1 negativo	Fenótipo MDR1 positivo
Nenhum distúrbio hematológico antecedente ou quimioterapia/radioterapia prévias	LMA relacionada a terapia, síndrome mielodisplásica, mieloproliferativa ou outro distúrbio hematológico prévio
t(8;21),inv(16)/t(16;16),t(15;17)	Anormalidades cariotípicas complexas,-5,-7,aberrações 3q26,t(6;9),aberrações 11q23 exceto t(9;11), cariótipo monossômico
Mutação NPM1 e CEBPA	Mutação FLT3/ITD, duplicação <i>tandem</i> parcial MLL, superexpressão BAALC, mutações no IDH1 e/ou no IDH2

40% desses pacientes sejam curados. Os pacientes com mais de 60 anos obtêm RC em mais de 50% dos casos, mas as taxas de cura são muito baixas, em torno de 10 a 15%, mesmo que tenham alcançado RC e realizado quimioterapia pós-remissão. Nos pacientes com LPA, a utilização de ATRA e quimioterapia ocasiona 90 a 95% de remissão completa.

Os pacientes que não entram em processo de remissão ou com citogenética de alto risco, como monossomia do 7 e alterações complexas, raramente obtêm cura com a quimioterapia. Deve-se escolher o transplante de medula óssea (TMO) para tratamento em casos de alto risco, mas as taxas de cura são em torno de 20 a 30%.

Se houver recaída em pacientes com LMA após a quimioterapia inicial, o prognóstico é mais reservado. Para pacientes em segunda remissão, o TMO, autólogo ou alogênico, proporciona chance de cura de 20 a 40%.

Para pacientes com LPA que recaem, trióxido de arsênico pode produzir segundas remissões em 90% dos casos, e TMO autólogo, em segunda remissão, fornece taxas de cura de 60 a 70%.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Definição

A LMC é classificada como um dos distúrbios mieloproliferativos, junto com PV, TE e MP. Esse grupo de doenças apresenta diversas características distintas:

- São distúrbios clonais da hematopoiese que surgem na célula-tronco hematopoiética ou no progenitor precoce.
- Caracterizam-se pela produção desregulada de uma linhagem particular de células mieloides maduras com diferenciação quase normal.
- Exibem uma tendência variável de desenvolver leucemia aguda.
- Compartilham anormalidades da hemostasia e da trombose.

A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela superprodução de células mieloides que retêm a capacidade de diferenciação, e a função da medula óssea é mantida durante as fases precoces. Essa doença caracteriza-se por uma anormalidade cromossômica e molecular específicas respectivamente, o cromossomo Filadélfia (translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22) e a proteína de fusão *bcr/abl*.

Epidemiologia

A LMC corresponde a cerca de 15 a 20% das leucemias em adultos. A incidência anual é de 1 a 2 casos por 100.000, havendo leve predominância em indivíduos do sexo masculino. A idade de apresentação média é em torno dos 50 anos. A exposição à radiação ionizante é o único fator de risco conhecido. Não se sabe sobre predisposição familiar. A prevalência da LMC está aumentando progressivamente no Ocidente, devido ao significativo efeito dos inibidores ABL1 quinase na sobrevida.

Patogênese

A LMC está associada à fusão de dois genes: *bcr* (no cromossomo 22) e *abl1* (no cromossomo 9), resultando no gene de fusão *bcr/abl1*. Essa fusão anormal é causada tipicamente pela translocação recíproca entre os braços longos do cromossomo 9 e 22, que origina um cromossomo 22 anormal denominado cromossomo Filadélfia. O gene de fusão *bcr/abl1* gera um produto único, a proteína de fusão *bcr/abl*, que tem um domínio enzimático com atividade catalítica tirosinoquinase. A atividade quinase do *bcr/abl1* é elevada, desregulada e implica na patogênese da LMC.

Sinais e sintomas

Não havendo tratamento, a LMC apresenta um desenvolvimento clínico trifásico ou bifásico e progride

QUADRO 58.5 Características laboratoriais da leucemia mieloide aguda

Hemograma

- Anemia normocrômica/normocítica geralmente presente com gravidade variável
- Reticulócitos normais ou diminuídos
- Plaquetas < 100.000/ μ L em cerca de 75% dos pacientes e, em cerca de 25%, < 25.000/ μ L
- Anormalidades plaquetárias morfológicas e funcionais podem ser observadas
- Contagem média de leucócitos em torno de 15.000/ μ L; 20% > 100.000/ μ L e 25 a 40% < 5.000/ μ L
- Entre os pacientes, 95% apresentam mieloblastos no esfregaço
- Pode haver ou não evidência de mielodisplasia
- Citometria de fluxo do sangue periférico pode identificar mieloblastos pelo padrão característico da expressão dos antígenos de superfície

Medula óssea (MO)

- Aspirado e biópsia da MO são imprescindíveis para o diagnóstico
- MO é geralmente hipercelular devido à substituição quase total pelas células imaturas (blastos)
- Os blastos incluem mieloblastos, monoblastos, promonócitos, promielócitos anormais e megacarioblastos. Há pronormoblastos equivalentes a blastos apenas na eritroleucemia
- Os blastos devem corresponder a pelo menos 20% da celularidade total conforme classificação da OMS, e as exceções incluem leucemias com anormalidades citogenéticas diagnósticas independentemente da contagem de blastos: LMA com t(8;21)(q22;q22); RUNX1- RUNX1T1; LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CEFB MYH11; LPA com t(15;17)(q22;q12); PML rara
- Sarcoma mieloide também possibilita diagnóstico de LMA independentemente da contagem de blastos
- Os blastos podem ser identificados pela existência de bastões de Auer por meio de microscopia, citoquímica positiva para Sudan Black e mieloperoxidase, por expressão de antígenos mieloides na imunofenotipagem, por anormalidades citogenéticas específicas somente observadas nas leucemias mieloides
- A biópsia proporciona uma visão geral do grau de envolvimento e das características histológicas específicas associadas ao processo (p. ex., fibrose, necrose)
- A análise citogenética dos blastos é imprescindível, pois cerca de 50% dos pacientes apresentam anormalidades, e a combinação do cariótipo convencional com reação em cadeia da polimerase pela transcriptase reversa (RT-PCR) ou hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para anormalidades específicas auxilia na realização de diagnóstico, tratamento e monitoração pós-tratamento

TABELA 58.3 Regimes de quimioterapia de indução para adultos jovens com leucemia mieloide aguda

Fármacos	Dosagem	Comentários
Citarabina + Daunorrubicina	Citarabina: 100 a 300 mg/m ² /dia, infusão contínua por 7 dias Daunorrubicina: 60 a 90 mg/m ² /dia, em <i>push</i> intravenoso, nos 3 primeiros dias do tratamento	Regime de indução <i>standard</i> 7 + 3 com taxa de remissão de cerca de 60 a 80% e toxicidade aceitável em pacientes de < 60 anos
Altas doses de citarabina + Daunorrubicina	Citarabina: 1 a 3 g/m ² , 2x/dia, por 12 doses Daunorrubicina: 45 mg/m ² /dia, em <i>push</i> intravenoso, nos 3 dias, seguindo a citarabina	Obtém-se taxa de remissão de 90%, mas substancial toxicidade descarta essa terapia pós-remissão para muitos pacientes
Citarabina + Idarrubicina	Citarabina: 100 a 200 mg/m ² /dia, infusão contínua por 7 dias Idarrubicina: 12 a 13 mg/m ² /dia, em <i>push</i> intravenoso, nos 3 primeiros dias do tratamento	Esse regime determina taxa de remissão de 88 <i>versus</i> 70% na indução <i>standard</i> 7 + 3 em pacientes mais jovens. Parece superior à daunorrubicina em pacientes com hiperleucocitose. A sobrevida total não é claramente superior à do regime <i>standard</i> .

de uma fase crônica para uma acelerada e uma crise blástica terminal. Algumas vezes essa doença evolui de uma fase crônica diretamente para a crise blástica, particularmente quando a fase blástica é linfoide. Nos

últimos anos, avanços consideráveis no tratamento da LMC mudaram a história natural da doença, e a progressão implacável para estágios mais avançados é no mínimo muito retardada, senão eliminada.

Os achados clínicos manifestam-se conforme o estágio da doença ao diagnóstico. A LMC apresenta desenvolvimento clínico bi ou trifásico:

- Fase crônica: esta ocorre em cerca de 85% dos pacientes ao diagnóstico.
- Fase acelerada: a diferenciação neutrofílica torna-se progressivamente prejudicada, e a contagem de leucócitos é mais dificilmente controlada com o tratamento.
- Crise blástica: condição que se assemelha à leucemia aguda, em que os blastos linfóides ou mielóides proliferam de forma descontrolada.

Cerca de 20 a 50% dos pacientes são assintomáticos, e há suspeita da doença a partir de exames de sangue de rotina. Entre os pacientes sintomáticos, são comuns sintomas sistêmicos, entre eles: esplenomegalia (48 a 76% dos casos), fadiga (34% dos casos), sangramentos por disfunção plaquetária (21% dos casos), perda de peso (20% dos casos), plenitude abdominal (15% dos casos), sudorese excessiva (15% dos casos), mal-estar (3% dos casos).

A esplenomegalia pode estabelecer dor e desconforto abdominal no quadrante superior esquerdo e saciedade precoce, que podem ocorrer também devido a periesplenite e/ou infarto esplênico. Algumas vezes, há sensibilidade sobre a parte inferior do esterno por expansão da medula óssea. Raramente, o paciente apresenta síndrome de leucostase, com visão borrada, desconforto respiratório ou priapismo, caso em que a contagem de leucócitos é geralmente de mais de 500.000/ μ L. A existência de sintomas como febre sem infecção, dor óssea e esplenomegalia está frequentemente associada à aceleração da doença.

■ Diagnóstico

A LMC caracteriza-se por uma contagem elevada de leucócitos, em média de 150.000/ μ L, embora, em alguns casos, essa contagem esteja apenas moderadamente aumentada. O sangue periférico também é um achado característico, apresentando série mieloide em desvio escalonado para a esquerda, com as formas maduras dominando e com células geralmente existentes em proporção ao grau de maturação. Frequentemente, há menos de 5% de blastos.

Na apresentação, em geral o paciente não se apresenta anêmico, a morfologia eritroide é normal, e as células eritroides nucleadas raramente são observadas. A contagem de plaquetas pode estar normal ou elevada, evidenciando algumas vezes níveis notavelmente altos (Quadro 58.6).

A contagem diferencial do hemograma e do medulograma são os principais componentes para determinar o estágio da doença: valores de 10 a 19% de blastos indicam fase acelerada; de mais de 20% de blastos, crise blástica.

QUADRO 58.6 Características laboratoriais da leucemia mieloide crônica

Hemograma

- Leucocitose com contagem média de cerca de 100.000/ μ L
- Contagem diferencial com mieloblastos e neutrófilos maduros (picos nos mielócitos e segmentados)
- Percentual maior de mielócitos do que de metamielócitos maduros (hiato leucêmico, um achado clássico)
- Contagem de < 2% de blastos
- Granulócitos morfológicamente normais na fase crônica
- Granulócitos displásicos na fase mais avançada da doença (particularmente fase acelerada)
- Reação citoquímica dos neutrófilos (fosfatase alcalina leucocitária ou neutrofílica) com escore baixo (útil para descartar leucocitose reativa ou reação leucemoide, que evidencia escore tipicamente elevado ou normal)
- Basofilia absoluta é universal
- Eosinofilia absoluta é observada em cerca de 90% dos casos
- Monocitose de > 1.000/ μ L não é incomum
- Monocitose mais proeminente e razão neutrófilos/monócitos baixa mais comumente nas LMC
- *bcr/abl* p190
- Contagem plaquetária normal ou elevada e contagens de > 600.000/ μ L
- Anemia normocrômica/normocítica em 45 a 60% dos pacientes

Medula óssea

- Hiperplasia granulocítica com padrão de maturação semelhante ao do sangue periférico
- Achados inespecíficos: aumento da fibrose reticulínica e da vascularidade
- Megacariócitos pequenos com núcleos hipolobulados ("megacariócitos anões"; não são micromegacariócitos, como na mielodisplasia)
- Marcadores de *turnover* aumentado são observados com células pseudo-Gaucher e histiócitos azul-mar

As avaliações genéticas para o cromossomo Filadélfia, o gene de fusão *bcr/abl* ou o produto do gene de fusão mRNA são realizadas por meio de cariotipagem, análise FISH ou RT-PCR, e todos os pacientes com LMC apresentam evidência do cromossomo Filadélfia, do gene de fusão *bcr/abl* ou de seu produto em, pelo menos, um desses testes.

■ Tratamento

A escolha do tratamento da LMC é complexa devido à variedade de opções disponíveis, incluindo as seguintes:

- Potencial cura com transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênicas.
- Controle da doença utilizando inibidores da tirosinaquinase (TKIs) (imatinibe, nilotinibe, dasatinibe).
- Controle paliativo com agentes citotóxicos.

Os fatores que influenciam a escolha da terapia a ser utilizada são os seguintes:

- Fase da LMC;
- Disponibilidade de doador para TCTH;
- Idade do paciente;
- Comorbidades que afetem a possibilidade de TCTH;
- Resposta ao tratamento com TKIs para pacientes em fases precoces da LMC.

A administração de TKIs é o tratamento de escolha inicial para pacientes em fase crônica da doença. Na fase acelerada ou crise blástica, o controle é mais difícil. Embora alguns pacientes apresentem uma resposta inicial aos TKIs, em geral esta é de curta duração. Dessa forma, considera-se a utilização de um TKI de segunda geração para tentar retornar à fase crônica e subsequentemente realizar TCTH alogênico.

O tratamento geralmente não é emergencial mesmo com contagens acima de 200.000/ μ L, desde que a maioria das células circulantes sejam maduras. Em casos raros com sintomas de extrema hiperleucocitose (priapismo, disfunção respiratória, visão borrada, estado mental alterado), a leucoaférese de emergência é realizada conjuntamente à terapia mielossupressora.

■ Prognóstico

Com o tratamento com imatinibe, desde 2001, e o desenvolvimento de agentes de terapia molecular alvo, mais de 80% dos pacientes permanecem vivos e sem progressão da doença passados oito anos da ocorrência. Pacientes com resposta molecular satisfatória aos TKIs apresentam excelente prognóstico, com essencialmente 100% de sobrevida após oito anos, e é provável que alguns desses pacientes sejam curados.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A biópsia da massa mamária foi positiva para mieloperoxidase, contendo células imaturas, consistentes com sarcoma granulocítico. O exame da medula óssea possibilitou diagnóstico de leucemia mieloide aguda. O paciente foi orientado a realizar quimioterapia, mas recusou-se, e, portanto, não foi possível dar continuidade ao tratamento.

Os sarcomas granulocíticos ou cloromas são neoplasias dos granulócitos imaturos que afetam qualquer sítio extramedular. Esse nome é derivado do termo grego *chloros* (verde), porque esses tumores frequentemente apresentam cor verde devido às mieloperoxidases. Porém, o termo mais correto, sarcoma granulocítico, foi proposto por Rappaport,² em 1967, porque cerca de 33% dessas neoplasias podem ser mais brancas do que verdes. Esses tumores são observados em cerca de 4 a 5% dos casos de leucemias mieloides. Mais comumente, eles apresentam-se de forma concorrente a ou após diagnóstico do dis-

túrbio mieloproliferativo crônico ou da leucemia mieloide aguda. Em casos raros, podem preceder envolvimento da medula óssea e sangue periférico, representando um desafio diagnóstico. Esses tumores são compostos por blastos, ocorrem com mais frequência em homens e tipicamente se desenvolvem tardiamente no curso da doença. Pele, linfonodos, trato gastrointestinal, ossos e tecidos moles são locais comuns de comprometimento. Os sarcomas mieloides estão associados a anormalidades cromossômicas, como trissomia do 8, do 4, do 11, monossomia do 7, 16q-, 5q- e 20q-. O tratamento é direcionado para o distúrbio hematológico subjacente.

REFERÊNCIAS

1. Le T, Bhushan V, Tolles J. First Aid for the USMLE Step 1 2011. New York: McGraw-Hill; 2011.
2. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor pathology, section III, fascicle 8. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1967. p. 241-7.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Goldman JM. Initial treatment for patients with CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:453-60.
- Hildreth CJ, Lynm C, Glass RM. JAMA patient page. Acute myeloid leukemia. JAMA. 2009;301(22):2402.
- Hughes TP, Branford S. Monitoring disease response to tyrosine inhibitor therapy in CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:477-87.
- Lichtman MA. Classification and clinical manifestations of the clonal myeloid disorders. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. Chapter 85.
- Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous leukemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. Chapter 89.
- Liesveld JL, Lichtman MA. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. Chapter 90.
- Linker CA, Damon LE. Blood disorders In: McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, editors. Current: medical diagnosis and treatment. 50th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 470-514.
- Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:396-405.
- Sharma R, Torka P. Painless lumps: a manifestation of granulocytic sarcoma. Am J Med. 2010;123(10):902-3.
- Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. In: Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 677-87.

Distúrbios dos plasmócitos

Fabiola M. Feitosa Ruivo
Jordana de Fraga Guimarães

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 65 anos, negro, apresenta-se ao serviço de emergência com constipação, poliúria, polidipsia e fadiga progressiva, seguida de confusão e letargia. Ao realizar exame, o paciente está letárgico, afebril, com pressão arterial de 100/60 mmHg, frequência cardíaca de 120 bpm e frequência respiratória de 12 rpm. O exame cardiopulmonar evidencia taquicardia. As mucosas estão desidratadas. A partir da investigação preliminar, são verificados hemoglobina de 9,2 g/dL, plaquetas de 144.000/ μ L, leucócitos de 2.500/ μ L, cálcio de 13,8 mg/dL e creatinina de 2,4 mg/dL. No raio X de tórax, observam-se lesões líticas nas costelas e nas vértebras torácicas.

INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão abordados os seguintes distúrbios dos plasmócitos: mieloma múltiplo, macroglobinemia de Waldenström e gamopatia monoclonal de origem indeterminada.

MIELOMA MÚLTIPLO

■ Definição

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna dos plasmócitos. Essas células se proliferam e se acumulam na medula óssea, o que explica uma das suas principais manifestações – infiltração da medula e destruição óssea. Os plasmócitos são células especializadas na produção de imunoglobulinas ou anticorpos. Na forma neoplásica, essa produção é excessiva, determinando o aparecimento do seu produto no plasma, denominado paraproteína ou componente M.

Estrutura química das imunoglobulinas

As imunoglobulinas são glicoproteínas com função de defesa imune. Cada unidade de imunoglobulina (monômero) é formada por duas cadeias leves e duas

cadeias pesadas. Ambos os tipos de cadeia apresentam regiões constantes e regiões variáveis. Existem cinco tipos de cadeias pesadas diferentes: gama, mi, alfa, delta e épsilon. É o tipo de cadeia pesada que vai determinar a classe do anticorpo – respectivamente IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Há dois tipos diferentes de cadeias leves: kapa e lambda. Essas cadeias leves combinam-se aleatoriamente com os cinco tipos de cadeias pesadas. Assim, é possível encontrar cadeias leves do tipo kapa ou lambda em cada classe de imunoglobulina. É a porção variável da imunoglobulina que determina a especificidade da molécula, isto é, a qual epítopo a imunoglobulina se ligará. O sítio de ligação da imunoglobulina ao antígeno localiza-se entre as regiões variáveis da cadeia pesada e da leve. É na porção Fc que ocorre fixação do complemento (Fig. 59.1).

■ Epidemiologia

O mieloma múltiplo corresponde a aproximadamente 10% dos casos de neoplasias hematológicas. Essa neoplasia ocorre tipicamente em idosos, com uma média de idade de 65 a 66 anos no momento do diagnóstico. É mais comum em indivíduos do sexo masculino e da raça negra (2:1).

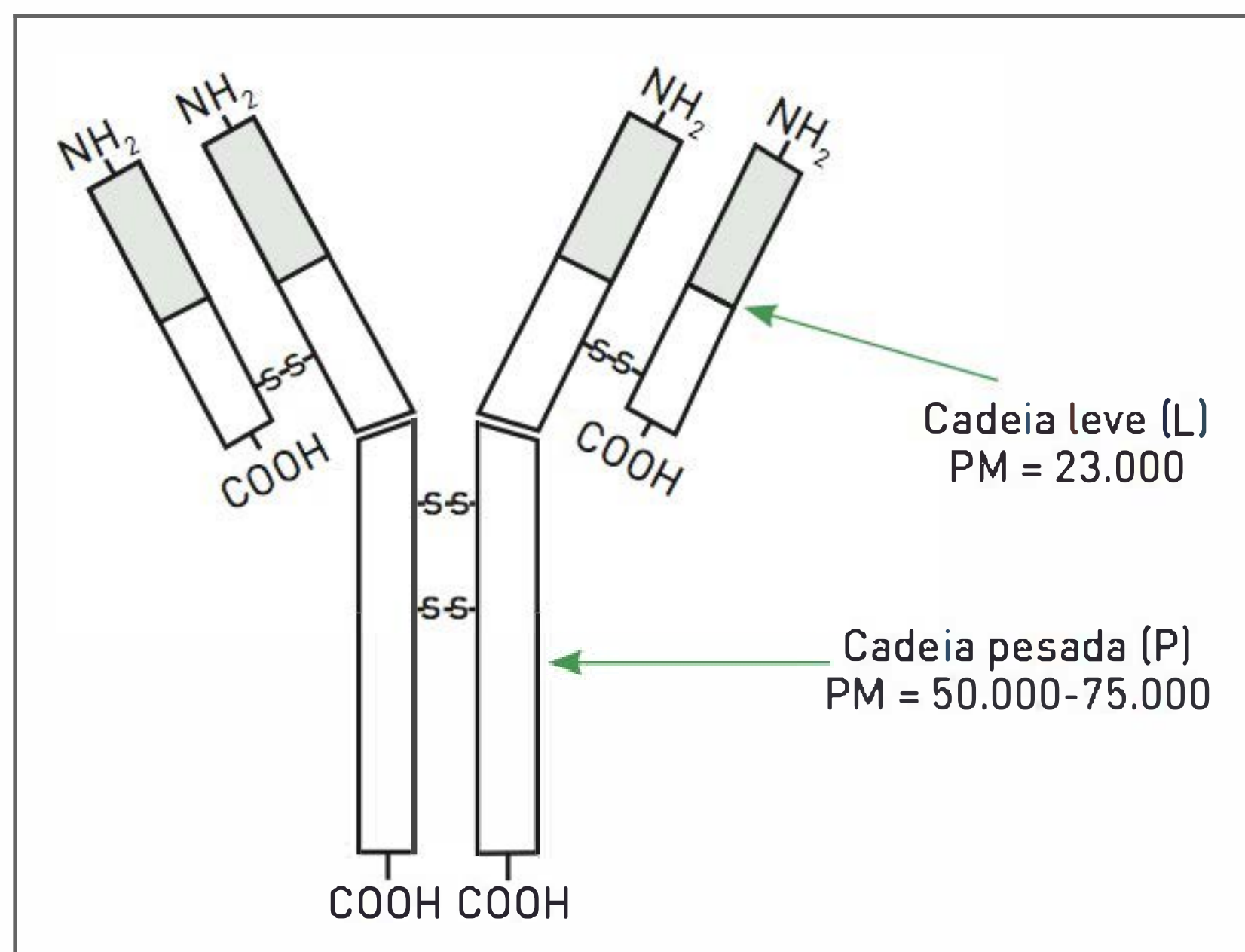


FIGURA 59.1

Estrutura química das imunoglobulinas.

■ Patogênese

Ainda não se sabe sobre a origem do clone neoplásico do mieloma múltiplo. A exposição à radiação, ao benzeno e aos outros solventes orgânicos, herbicidas e inseticidas parece ter um papel significativo em alguns casos. A contribuição genética para essa condição permanece desconhecida. As mutações associadas a um pior prognóstico são deleção do cromossomo 13q e translocação t(4,14).

Os plasmócitos neoplásicos em geral são morfologicamente normais. No entanto, algumas alterações atípicas podem ocorrer: assincronia entre núcleo e citoplasma, células grandes, binucleadas ou trinucleadas (células de Mott). Aproximadamente 60% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam secreção de IgG, 25% de IgA e 15% de cadeias leves. São secretadas imunoglobulinas completas e incompletas. Quando apenas a cadeia leve é produzida, ela passa facilmente pela membrana de filtração glomerular e aparece na urina – denomina-se essa proteína de Bence-Jones. A existência dessa proteína é um dos fatores de pior prognóstico. Alguns pacientes apresentam lesão nas células tubulares proximais, devido à toxicidade da proteína de Bence-Jones, que se manifesta pela acidose tubular renal tipo 2 ou síndrome de Fanconi (fosfatúria, aminoacidúria, glicosúria, uricosúria). Um outro mecanismo renal mais tardio relacionado ao mieloma é a presença de cilindros de cadeia leve nas porções mais distais do néfron. As células tubulares proximais lesadas não conseguem reabsorver com eficácia a proteína de Bence-Jones, permitindo, com isso, que esta atinja os túbulos distais, onde se precipita e obstrui o lúmen desses segmentos (proteína de Tamm-Horsfall). Esse é um dos mecanismos da insuficiência renal crônica relacionada ao mieloma múltiplo. A hipercalcemia causa insuficiência renal aguda devido à desidratação, à hipovolemia e a um

estado pré-renal secundário. As imunoglobulinas completas não atravessam a membrana de filtração glomerular.

Os plasmócitos neoplásicos se acumulam e ocupam a medula óssea (corpos vertebrais, costelas, esterno, calota craniana), causando, dessa forma, falência medular. Ocorre também ativação osteoclástica, gerando destruição óssea na forma de lesões líticas.

■ Sinais e sintomas

A evolução do mieloma múltiplo é insidiosa e progressiva. Os sintomas mais comuns no momento do diagnóstico são anemia, dor óssea, fadiga, fraqueza, perda de peso e infecções recorrentes.

O comprometimento ósseo causa dor óssea (desencadeada pelo movimento e que não ocorre à noite, exceto se o paciente mudar de posição enquanto estiver dormindo), osteoporose, lesões líticas, fraturas patológicas e hipercalcemia (> 10,5 mg/dL). Devido à fratura de vários corpos vertebrais por compressão, ocorre diminuição da estatura. As células neoplásicas podem formar tumores (plasmocitomas), os quais podem ocasionar compressão da medula espinal.

A hipercalcemia decorrente da reabsorção óssea causa hipercaliúria e piora da função renal. As manifestações renais citadas anteriormente ocorrem devido à secreção de paraproteínas M pelos plasmócitos.

Níveis muito altos de paraproteínas M (tanto IgG quanto IgA) podem raramente causar hiperviscosidade, embora esse fenômeno seja ocasionado com mais frequência pela macroglobulinemia de Waldenström (ver adiante).

São comuns infecções recorrentes por diversas razões, incluindo neutropenia e efeitos imunossupressivos da quimioterapia. Essa é a principal causa de morte em casos de mieloma múltiplo. Apesar do valor total de imunoglobulinas estar muito elevado, os níveis de moléculas normais e funcionais estão baixos. A paraproteína M não apresenta função fisiológica. Os pacientes nessa condição estão predispostos principalmente a infecções por microrganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

O principal diagnóstico diferencial do mieloma múltiplo é a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI). Esta é uma condição mais comum que o primeiro (3% dos adultos > 50 anos), caracterizada apenas pela presença de secreção de paraproteína M, geralmente um pico de IgG < 2,5 g/dL. Dos casos de GMSI 25% evoluem para mieloma múltiplo, principalmente aqueles com pico de IgG > 3,5 g/dL, mas isso pode levar anos.

■ Diagnóstico

O diagnóstico de mieloma múltiplo é tipicamente confirmado por meio do exame da medula óssea quando este evidenciar mais de 10% de plasmócitos, identificar paraproteína no sangue ou na urina, e evidências clínicas de lesão em órgão-alvo (comprometimento renal, lesões líticas, etc.).

Os achados laboratoriais incluem anemia normocítica – que ocorre em quase todos os pacientes no momento do diagnóstico. O empilhamento de hemácias (*rouleaux*) é observado no esfregaço de sangue periférico e decorre do anulamento das cargas negativas da membrana das hemácias.

Os níveis de β 2-microglobulina estão fortemente associados ao prognóstico, pois são secretados pelas células tumorais. Quando os valores são de mais de 3,5 mg/L, há piora da sobrevida.

O principal indício dessa doença é o achado de paraproteína na eletroforese de proteínas plasmáticas. A maioria dos pacientes apresenta um pico monoclonal visível na região beta ou gamaglobulina (Fig. 59.2).

O exame simples de urina não evidencia a paraproteína M de cadeias leves, pois identifica mais especificamente a albumina.

A quantificação da paraproteína M é também importante para o prognóstico – se for mais de 3 g/dL, piora o prognóstico. A imunofixação evidencia o tipo de imunoglobulina. Cerca de 20% dos casos não apresentam nenhuma paraproteína M na eletroforese. Nestes, a imunofixação da urina evidenciará uma imunoglobulina ou uma cadeia leve.

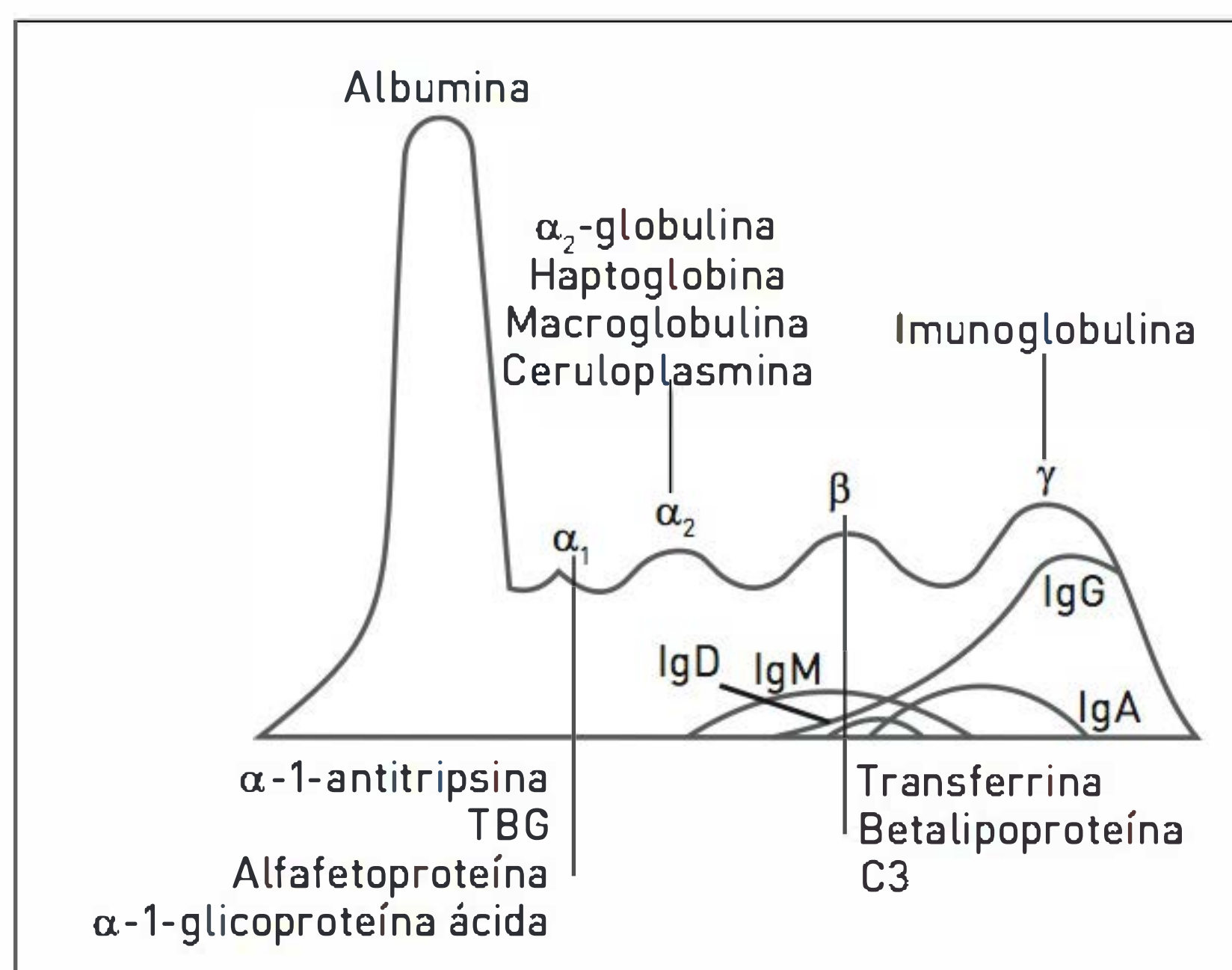


FIGURA 59.2

Eletroforese de proteínas normal.

Devido às características líticas das lesões ósseas no mieloma múltiplo, a cintilografia óssea não é o exame mais adequado para avaliação. Os melhores exames são o raio X e a tomografia computadorizada.

■ Tratamento

O objetivo do tratamento para os casos de mieloma múltiplo é aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. Com o tratamento, é possível manter os pacientes estáveis e muitas vezes assintomáticos por um tempo variável conforme cada indivíduo. Os pacientes assintomáticos no momento do diagnóstico devem apenas ser observados, e nenhum tratamento está indicado.

Para os indivíduos com doença sintomática, as opções terapêuticas têm mudado nos últimos anos, e há muitas terapias novas. Nesses casos, a primeira opção terapêutica é o **transplante autólogo**; no entanto, é geralmente oferecido para os pacientes com menos de 70 anos. O tratamento é iniciado com quatro ciclos do esquema vincristina, doxorrubicina, dexametasona, durante quatro dias, suspendendo também por quatro dias. O objetivo dessa etapa é reduzir a carga tumoral sem lesar as células-tronco hematopoiéticas. Após, são administradas altas doses de ciclofosfamida e fator estimulador de colônia para que a medula libere as células-tronco para o sangue periférico, onde estas serão coletadas. A próxima etapa, então, é a utilização de melfalan em altas doses, e, a seguir, as células-tronco são reinfundidas. Os indivíduos que são submetidos ao transplante autólogo vivem por aproximadamente 5 a 6 anos.

Os pacientes que não podem ser submetidos a transplante autólogo (com > 70 anos, comorbidades, baixo *status performance*) realizam **quimioterapia** com melfalan e prednisona, durante quatro dias, sendo repetida a cada quatro semanas. Os bifosfonados (pamidronato ou ácido zoledrônico, a cada 3 a 4 semanas, IV) são importantes fármacos para a redução da dor óssea, osteopenia e para a prevenção de fraturas patológicas. Também são utilizados para a redução da calcemia em casos de crise hipercalcêmica.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

■ Definição

A macroglobulinemia de Waldenström é uma das gamopatias monoclonais neoplásicas que foi descrita, pela primeira vez, pelo sueco Jan Gösta Waldenström em 1944. Essa condição é caracterizada por uma superprodução de IgM pelas células linfoplasmocitárias (razão pela qual também é conhecida por linfoma linfoplasmocítico).

■ Epidemiologia

É uma doença rara e afeta 3 em cada 1.000.000 pessoas/ano. Ocorre mais comumente em homens, e a idade média do diagnóstico é entre 60 e 65 anos.

■ Patogênese e etiologia

Não se sabe ainda sobre a etiologia da macroglobulinemia de Waldenström, contudo alguns estudos têm sugerido uma associação com uma estimulação imunológica crônica e doenças autoimunes. Sabe-se que um clone de células B que está em um determinado estado de amadurecimento relativamente tardio prolifera-se de forma descontrolada, o que causa uma produção anormal de IgM monoclonal, desencadeando diversas manifestações clínicas.

■ Sinais e sintomas

Nos pacientes com essa doença não são observadas lesões ósseas e, raramente, há lesão renal, o que auxilia na diferenciação com o mieloma múltiplo.

Entre os diversos sintomas, o paciente pode apresentar: astenia, adinamia e perda de peso em aproximadamente 20% dos casos, sangramentos em 20%, linfadenopatia em cerca de 25%, hepatomegalia/esplenomegalia em 30%, alterações visuais em 30%, neuropatias periféricas em 10% e sintomas de hiperviscosidade em até 30%.

O que é a síndrome de hiperviscosidade?

A síndrome de hiperviscosidade é um conjunto de sintomas que surge quando o sangue está mais viscoso. A viscosidade sanguínea é medida em centipoises (CP), e o valor normal oscila entre 1,4 e 1,8. Em casos de macroglobulinemia de Waldenström, a elevação nos níveis de IgM (que é uma molécula grande) ocasiona esse aumento na viscosidade sanguínea, causando sintomas quando o valor for de mais de 4 CP. Os sintomas mais comuns são os seguintes: cefaleia, vertigem, tontura, visão borrada, diplopia, ataxia e até coma.

■ Diagnóstico

Para o diagnóstico dessa doença, é indispensável a existência da proteína monoclonal IgM, que apresenta um pico na área gama da eletroforese. Em seguida, é necessário identificar essa proteína monoclonal por meio de estudos adicionais de imunofixação. A próxima etapa é quantificar o nível de IgM, o que possibilita uma estimativa de prognóstico e resposta terapêutica.

A realização de biópsia de medula óssea é fundamental e faz parte dos critérios diagnósticos. Esse exame eviden-

cia a presença de células linfoplasmocitárias com valor superior a 10%.

■ Diagnóstico diferencial

Entre os diagnósticos diferenciais mais relevantes estão mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal de origem indeterminada do tipo IgM e leucemia linfocítica crônica.

Como diferenciar a macroglobulinemia de Waldenström do mieloma múltiplo?

Não é uma tarefa fácil diferenciar a macroglobulinemia de Waldenström do mieloma múltiplo. Deve-se atentar primeiramente para as manifestações clínicas, já que em pacientes com mieloma múltiplo é possível observar lesões ósseas e envolvimento renal mais frequentemente, enquanto nos com macroglobulinemia de Waldenström são mais comuns sangramentos e síndrome de hiperviscosidade. Outro dado importante é o laboratorial, no qual se identifica a imunoglobina elevada. No caso da MW, se trata da IgM.

Como diferenciar a macroglobulinemia de Waldenström do mieloma múltiplo de tipo IgM?

Essa situação é bem mais complicada, porém novamente se deve atentar para as manifestações clínicas. Contudo, o estudo mais preciso para diferenciar essas duas condições é a imunofenotipagem. Esta fornece informações sobre os diferentes tipos celulares com exatidão.

Como diferenciar a macroglobulinemia de Waldenström da gamopatia monoclonal de origem indeterminada de tipo IgM?

Essa diferenciação é fácil, uma vez que nos pacientes com GMOI de tipo IgM não deveremos encontrar qualquer manifestação clínica diretamente relacionada com a macroglobulinemia de Waldenström. Deve-se atentar também para a quantificação do nível de IgM, já que, em casos de gamopatia monoclonal de origem indeterminada, é de menos 3 g/dL. Caso ainda haja dúvida sobre o diagnóstico, pode-se realizar uma biópsia de medula óssea, e esta deve evidenciar um envolvimento por células linfoplasmocitárias de menos de 10%.

■ Tratamento

Até o momento, não existe uma terapia-padrão para essa doença. Para os pacientes assintomáticos, um constante acompanhamento a cada 4 a 6 meses a fim de observar os sinais de progressão da doença é eficiente. Não há necessidade de tratá-los.

Para os pacientes com sintomas sistêmicos, incluindo hiperviscosidade e/ou anormalidades laboratoriais, deve-se considerar o início de tratamento. Entre os

medicamentos mais utilizados, estão rituximabe (em monoterapia ou combinado com outros agentes), análogos nucleosídeos (cladribine e fludarabina) e agentes alquilantes (clorambucil e ciclofosfamida).

■ Prognóstico

O tempo de vida médio de um paciente com essa doença é de cinco anos. Entre os fatores de pior prognóstico, estão idade avançada (> 70 anos), citopenias e nível de β_2 -microglobulina elevado.

GAMOPATIA MONOCLONAL DE ORIGEM INDETERMINADA

■ Definição

A gamopatia monoclonal de origem indeterminada trata-se de uma proliferação anormal de células plasmáticas na medula óssea sem sintomas ou lesão a órgãos, porém que pode desenvolver condições malignas. A pior complicação é o desenvolvimento de mieloma múltiplo, podendo ocorrer em 1% ao ano, não havendo alteração dessa probabilidade mesmo depois de 35 anos. Dessa forma, esses pacientes devem ser acompanhados pelos seus médicos durante a vida inteira.

■ Epidemiologia

Essa doença é o distúrbio pré-maligno mais comum no Ocidente, apresentando uma prevalência de cerca de 3% na população geral com mais de 50 anos.

■ Patogênese e etiologia

Ainda não se sabe sobre a patogênese e etiologia dessa condição; no entanto, alguns estudos têm observado uma relação de exposição a radiação, pesticidas, asbesto, fertilizantes e algumas anormalidades cromossômicas específicas, como aneuploidia e translocações t(11;14), t(4;14) e t(6;14), e a incidência da doença.

As principais preocupações são o desenvolvimento dessa condição para mieloma múltiplo, e a certeza de que o diagnóstico é de gamopatia monoclonal de origem indeterminada (antes da progressão), e não de mieloma múltiplo. Por isso, é importante saber a diferença entre as duas doenças. Não é possível, então, ter como base um simples exame de sangue, mas sim uma bateria de estudos laboratoriais e até radiológicos.

■ Sinais e sintomas

Pacientes com gamopatia monoclonal de origem indeterminada não apresentam sintomas clínicos, porém se deve

ressaltar que eles podem ter outras doenças crônicas ou neoplásicas que estabelecem sintomas similares aos de mieloma múltiplo. Nesses casos, como saber se os sintomas apresentados ocorrem devido ao mieloma múltiplo ou à gamopatia monoclonal de origem indeterminada associada a outra condição patológica?

■ Diagnóstico

Primeiramente se deve verificar se há proteína monoclonal **M** (eletroforese do soro e/ou urina com imunofixação), e sua concentração deve ser de menos de 3 g/L. Se esta for de mais de 3 g/dL, indica mieloma múltiplo.

Outro importante critério para o diagnóstico é a inexistência de sintomas clínicos ou lesão a órgãos. Para isso, deve-se solicitar radiografias dos ossos longos (crânio/pelve), pois eles serão úteis para localizar lesões osteolíticas, caso haja.

Caso o diagnóstico ainda não esteja semelhante ao mencionado anteriormente, deve-se considerar a aspiração ou a biópsia de medula óssea, e, nesta, observar se há uma quantidade de células plasmáticas de menos de 10%. Em geral, suspeita-se dessa doença incidentalmente ao verificar um nível de proteína total bastante elevado ou ao realizar estudos para outras doenças que o paciente apresenta.

É relevante saber sobre os fatores que aumentam o risco de progressão dessa condição para doenças tão temidas, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström ou até amiloidose primária. Entre esses fatores, estão proteína monoclonal não IgG, nível de proteína M de mais de 1,5g/dL, teste de cadeia leve livre (*free light chain*) anormal, biópsia de medula óssea com células plasmáticas entre 5 e 9% e a existência de proteína de Bence-Jones idiopática.

■ Tratamento

Por essa condição ser assintomática, não é necessário tratamento médico; porém, como existe o eminente risco de desenvolvimento de doenças mais graves, como mencionado anteriormente, o paciente deve receber acompanhamento durante a vida inteira, realizando exames laboratoriais de rotina anualmente para monitorar qualquer alteração que indique progressão da doença.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão apresenta-se com mieloma múltiplo e comparece ao serviço de emergência com hipercalcemia sintomática. Os achados de pancitopenia, hipercalcemia e lesões líticas sugerem fortemente o diagnóstico, confirmado em seguida, por meio da evidência de um pico

monoclonal na região gama na eletroforese de proteínas plasmáticas e identificado como IgG na imunofixação.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(6):1231-46.

Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):553-68.

Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(5):411-6.

Ghobrial IM, Laubach JP, Richardson PG. Plasma cell dyscrasias. *ASH-SAP.* 2010;(1):581-604.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1860-73.

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2003;102(10):3759-64.

Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-7.

Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1601-6.

Olteanu H, Wang HY, Chen W, McKenna RW, Karandikar NJ. Immunophenotypic studies of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BMC Clin Pathol.* 2008;8:13.

Rajkumar SV, Palumbo A. Management of newly diagnosed myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(6):1141-56.

Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2010;95(3):359-64.

Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2009;114(12):2375-85.

Neoplasias linfoides

Denise Lehu geur

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 35 anos, negra, foi admitida no hospital com sintomas de mialgias, dor óssea, febre, astenia, perda de peso e lesões pruriginosas no escalpo cobertas por crostas e com secreção seropurulenta. A paciente relatou ter apresentado pneumonia um mês antes de sua administração, infestações frequentes por parasitas intestinais, especialmente ascaridíase, e lesões no escalpo desde a infância concomitantes a várias infecções secundárias, inclusive um episódio de miíase. Ao realizar exame, foram verificadas lesões eczematoides e ceratóticas com sinais de cronicidade na região auricular, escalpo e pele adjacente; lesões crostosas escoriadas nos membros superiores e inferiores compatível com escabiose, adenomegalia na região cervical bilateral, hepatoesplenomegalia e distensão abdominal. Nos exames complementares, foi possível observar os seguintes resultados: hemoglobina de 13,7 g/dL, leucócitos totais de 380.000/ μ L (7% de neutrófilos, 1% de eosinófilos, 92% de linfócitos, dos quais 52% evidenciaram polimorfismo e alguns com característica de "células em flor"), contagem de plaquetas de 263.000/ μ L; desidrogenase láctica (LDH) de 944 U/L; cálcio sérico de 9,4 mg/dL; anti-HTLV 1 positivo; medulogramahipercelular com 50% de linfócitos pleomórficos e atípicos. A partir da imunofenotipagem, constataram-se: 99% de células CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, receptor de células T alfa/beta+, receptor de células T gama/delta-, CD16-, CD56-, CD57- e CD1a- em linfócitos T. As tomografias computadorizadas evidenciaram adenopatias cervicais e axilares difusas bilaterais, aumento do baço e do fígado.

INTRODUÇÃO

As neoplasias linfoides são derivadas de células que se desenvolvem geralmente em linfócitos T (citotóxicos, *helper*, regulatórios) ou linfócitos B (linfócitos ou plasmócitos).

Historicamente, as neoplasias linfoides que envolvem o sangue ou a medula óssea (leucemia) têm sido classificadas separadamente daquelas que se apresentam como uma massa (linfoma). Entretanto, hoje se considera que qualquer "linfoma" pode apresentar-se como ou desenvolver um quadro leucêmico, e qualquer "leucemia" pode ocasionalmente apresentar-se com uma lesão em massa.

Na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹ (Fig. 60.1), o diagnóstico das várias neoplasias linfoides depende não da localização anatômica das células tumorais, mas da célula de origem do tumor, avaliado por morfologia, imunofenótipo e achados genéticos. Como resultado, várias entidades previamente consideradas distintas são agora agrupadas sob categorias diagnósticas únicas, como, por exemplo:

- Leucemia linfoblástica de precursores B e linfoma linfoblástico pré-B.
- Leucemia linfoblástica pré-T e linfoma linfoblástico pré-T.
- Leucemia linfocítica crônica e linfoma linfocítico de pequenas células.

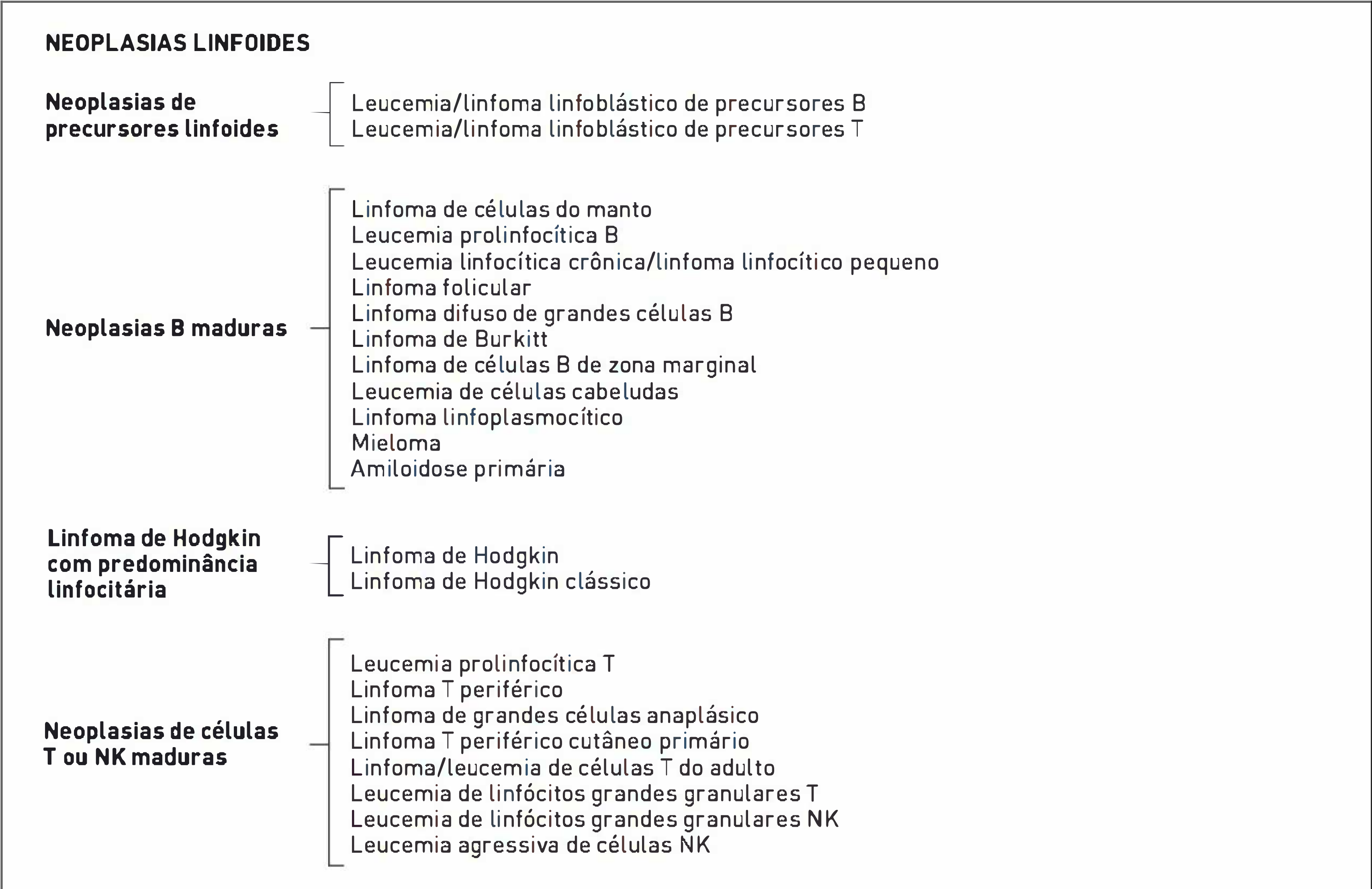


FIGURA 68.1
Organização conceitual das neoplasias linfoides.
NK, *natural killer*.

Neste capítulo, são abordadas a leucemia linfoide aguda e a leucemia linfocítica crônica.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

Definição

A LLA constitui um grupo de neoplasias linfoides que se assemelham às células precursoras de linhagem B ou T do ponto de vista morfológico e imunofenotípico. Essas neoplasias podem se apresentar predominantemente como um processo leucêmico, com envolvimento extensivo da medula óssea e do sangue periférico, ou podem limitar-se à infiltração tecidual, em que o envolvimento da medula óssea inexistente ou é apenas limitado (menos de 25%). Nesse último caso, designa-se linfomas linfoblásticos (LBL). A LLA e o LBL parecem constituir um contínuo biológico, embora possam mostrar características clínicas distintas. A atual classificação das neoplasias hematopoiéticas da OMS¹ determina esses distúrbios como leucemia/linfoma linfoblástico B ou T.

A LLA é um distúrbio neoplásico de linfoblastos imaturos comprometido com a linhagem B ou T. Os

precursores B surgem na medula óssea, e a maioria dos pacientes com esse tumor apresentam envolvimento da medula óssea e um quadro leucêmico no sangue periférico (leucemia linfoide aguda de precursores de células B). Os precursores T podem ser originados no timo ou na medula óssea.

Epidemiologia

A maioria dos casos de LLA ocorre na infância, com uma incidência nos EUA de 3 a 4/100.000 de 0 a 14 anos, e 1/100.000 acima de 15 anos. Em crianças, a LLA corresponde a 75% dos casos de todas as leucemias agudas, as quais representam 34% de todas as neoplasias malignas nesse grupo etário, com pico de incidência de 2 a 5 anos de idade. Essa porcentagem é muito mais baixa em adultos, nos quais a leucemia mieloide aguda (LMA) e a leucemia linfocítica crônica (LLC) incidem com muito mais frequência. Há um leve predomínio da doença em indivíduos do sexo masculino em todas as idades e uma significativa incidência em crianças brancas.

Fatores de risco

A LLA representa primariamente uma doença de novo, ocorrendo apenas raros casos como neoplasias secundárias. Diversos fatores genéticos e ambientais têm sido relacionados à LLA. Ela incide mais frequentemente em pacientes com síndrome de Down, síndrome de Bloom, neurofibromatose tipo I e ataxia-telangiectasia. Adicionalmente, a exposição *in utero* à radiação ionizante, aos pesticidas e aos solventes têm sido também associada a um risco aumentado de leucemia na infância.

■ Patogênese

A maioria dos pacientes com LLA apresenta um cariótipo anormal ou no número de cromossomos (ploidia), ou mudanças estruturais, como translocações, inversões ou deleções. Entre os pacientes com alterações no número, 51% apresentam pseudodiploidia, 37%, hiperdiploidia e 12%, hipodiploidia. Entre as crianças com LLA-T, cerca de 60% evidenciam um cariótipo anormal. Pode-se observar um padrão distinto de anormalidades cariotípicas recorrentes nesses pacientes, envolvendo tanto o receptor das células T (TCR) quanto locus não gene TCR. As alterações citogenéticas têm significado prognóstico nas LLA-B, porém não nas LLA-T.

■ Sinais e sintomas

Inicialmente, a apresentação clínica da LLA é mais frequentemente aguda, embora um pequeno percentual de casos possa desenvolver-se de forma insidiosa por vários meses. Os sintomas/sinais iniciais correlacionam-se com a massa de células leucêmicas e o grau de reposição da medula óssea, causando citopenias.

Os sintomas mais comuns são febre (causada pela leucemia ou secundária à infecção pela neutropenia), fadiga e letargia/fadiga (como resultado da anemia), dor óssea e articular e diátese hemorrágica (relacionada à trombocitopenia).

Os pacientes com precursores LLA-T frequentemente apresentam uma massa mediastinal com ou sem derrame pleural associado, que pode ocasionar disfunção respiratória e outros sinais de síndrome da veia cava superior. Sítios de envolvimento extramedular comuns incluem linfonodos, fígado, baço e meninges e, menos comumente, infiltração de órbita, testículos, tonsilas e adenoides.

■ Diagnóstico

As anormalidades laboratoriais evidenciadas frequentemente em casos de LLA são anemia, trombocitopenia, neutropenia e leucopenia ou leucocitose, havendo hiper-

leucocitose ($> 100.000/\mu\text{L}$) em cerca de 15% dos pacientes pediátricos. Outras anormalidades laboratoriais comuns são ácido úrico e desidrogenase láctica elevados, correlacionando-se à massa tumoral e ao grau de lise tumoral.

A característica principal da leucemia aguda é a combinação de pancitopenia com blastos circulantes. Entretanto, os blastos podem inexistir no sangue periférico em cerca de 10% dos casos (leucemia aleucêmica). A medula óssea é geralmente hiper celular e dominada por blastos, sendo necessários mais de 20% de blastos para o diagnóstico de leucemia aguda.

Na LLA, especialmente T, pode haver uma massa mediastinal visível no raio X de tórax. A leucemia meníngea, com blastos no líquido cefalorraquidiano, é observada em cerca de 5% dos pacientes ao diagnóstico.

Morfologia

As características morfológicas clássicas da LLA são melhor resumidas pelas categorias do sistema de classificação Franco-Americano-Britânico (FAB), que se baseia na aparência microscópica das células leucêmicas e define os três tipos morfológicos: L1, L2 e L3 (Tab. 60.1).

Citoquímica

Os blastos da LLA são frequentemente positivos para a coloração ácido periódico-Schiff (PAS) (75%) e também podem ser positivos para fosfatase ácida, mais frequentemente na LLA-T. A coloração citoquímica tem sido utilizada com menos frequência no diagnóstico da LLA devido à disponibilidade da imunofenotipagem.

Imunofenotipagem

A célula leucêmica retém as propriedades da linhagem de sua derivação. O fenótipo das células leucêmicas é geralmente evidenciado por meio de citometria de fluxo. As LLA são classificadas pelo imunofenótipo como LLA-B e LLA-T. Quase todos os blastos da LLA expressam a deoxinucleotidiltransferase terminal (TdT).

Os blastos da LLA-B expressam uma variedade de antígenos específicos das células B: CD19, CD20, CD22, CD24, CD79a e, na maioria dos casos, CD10, conhecido também como antígeno comum da LLA.

Os blastos da LLA-T caracterizam-se pela expressão dos antígenos associados à linhagem T, mas, em geral, não expressam os marcadores T de superfície, como CD3, CD4 e CD8, mas alguma combinação de CD2, CD5 e CD7, e não expressam imunoglobulina de superfície.

TABELA 60.1 Classificação morfológica FAB das leucemias linfoides agudas

	Tamanho do blasto	Citoplasma	Cromatina	Nucléolo
L1	Blastos de tamanho pequeno a intermediário	Escasso	Condensada	Ausente ou indistinto (mais comum)
L2	Blastos maiores	Quantidades moderadas de citoplasma basofílico pálido	Finamente dispersa	Nucléolo proeminente (menos comum)
L3 (a maioria dos casos que apresentam essa morfologia são os de linfomas de Burkitt)	Blastos grandes	Abundante, profundamente basofílico e ocasionalmente vacuolado	Grosseiramente agregada	Variavelmente proeminente (raro)

Citogenética

Na LLA, algumas alterações citogenéticas são associadas a um prognóstico favorável, como a hiperdiploidia, ou desfavorável, como a translocação 9,22 (cromossomo Filadélfia) e a t(4,11).

Diagnóstico diferencial

A LLA deve ser diferenciada de outras doenças linfoproliferativas e também da linfocitose atípica que ocorre na mononucleose e na coqueluche.

■ Tratamento

Na maioria dos centros, o tratamento da LLA é realizado com quimioterapia intensiva de curto prazo (de indução), com altas doses de metotrexato, citarabina, ciclofosfamida, dexametasona, prednisona, vincristina, L-asparaginase e/ou antraciclina. Para continuação do tratamento, realiza-se terapia de intensificação ou consolidação para eliminar leucemia residual, prevenir ou erradicar leucemia no SNC e garantir a continuidade da remissão. A radioterapia pode ser utilizada em pacientes que apresentam leucemia no SNC ou testicular, mas essa abordagem é atualmente controversa, em especial para crianças.

Em adultos, o uso de fatores de crescimento, como o fator estimulante de colônia de granulócitos que acelera a recuperação hematopoiética, tem aumentado muito a taxa de sucesso no tratamento da LLA.

Um número crescente de estudos farmacogenéticos tem observado que polimorfismos de linha germinativa e mutações na LLA podem afetar os níveis de expressão e a funcionalidade dos genes de metabolismo dos fármacos. Eles podem causar um aumento na probabilidade de leucemia em seus carreadores, influenciar a resposta dos blastos leucêmicos a agentes quimioterápicos específicos e podem também aumentar a probabilidade do desenvolvimento de malignidades relacionadas ao tratamento. Dessa forma, os regimes quimioterápicos devem ser adaptados não apenas pelas características específicas

de cada leucemia aguda, mas também ao perfil genético individual do paciente.

A frequência total de recaída na LLA é de cerca de 25% na faixa pediátrica e de 50% nos adultos, dependendo muito do subtipo imunofenotípico e genético, ou seja, da categoria de risco definida. A maioria das recaídas ocorre nos primeiros três a cinco anos do diagnóstico, uma porcentagem muito pequena em mais de cinco anos após o diagnóstico e, em uma minoria do pacientes, 10 a 20 anos mais tarde. A recaída pode afetar a medula óssea ou os tecidos extramedulares mais frequentemente nos sítios “santuários”, como SNC, testículos, ovários ou ambos.

■ Prognóstico

O prognóstico da LLA tem melhorado consideravelmente nas últimas décadas como resultado da adaptação da terapia ao nível de risco de recaída, melhora dos cuidados de suporte e otimização dos quimioterápicos disponíveis. A sobrevida total na população pediátrica está em torno de 80 a 90%, enquanto nos adultos fica em torno de 40 a 50%.

Os pacientes com LLA são estratificados e tratados de acordo com algoritmos de estratificação de risco (Tab. 60.2). Os indicadores prognósticos mais úteis na LLA são idade, contagem de leucócitos, imunofenótipo e cariótipo.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

■ Definição

A LLC é a leucemia linfóide de incidência mais comum e que se caracteriza por uma expansão clonal de linfócitos B maduros. Ela apresenta-se inicialmente como leucemia (LLC) ou como linfoma (linfoma linfocítico pequeno), nesse caso, representando cerca de 7% dos linfomas não Hodgkin.

A LLC é uma doença em geral indolente e caracterizada pelo acúmulo monoclonal progressivo de pequenos linfócitos funcionalmente incompetentes e com longa

TABELA 60.2 Fatores prognósticos adversos na LLC

Tipo de leucemia (imunofenótipo)	Idade	Contagem de leucócitos	Envolvimento do SNC ou dos testículos	Citogenética	Resposta inicial à terapia
Pró-B, T precoce, T madura	> 60 anos	> 30.000/ μ l	Presente	t(9;22)/BCR/ABL out(4;11)/ALL1-AF4	Resposta tardia com > 3 a 4 semanas

sobrevida. Os pacientes comumente desenvolvem complicações associadas à disfunção imune intrínseca que resulta em imunodeficiência e no desenvolvimento de distúrbios autoimunes.

Epidemiologia

A LLC é a leucemia de incidência mais frequente em países ocidentais, correspondendo a aproximadamente 30% de todas as leucemias nos EUA. Ela é uma doença de pacientes idosos, ocorrendo 90% dos casos após os 50 anos e com uma idade média de apresentação de 70 anos.

Patogênese

As neoplasias de linfócitos B mais comuns são originadas por células que passaram por uma reação do centro germinativo, iniciada quando linfócitos B estimulados por antígenos migram para dentro dos centros germinativos ou dos folículos dos órgãos linfoides secundários (linfonodos, baço e tecido linfoide associado à mucosa). Os linfócitos B dos centros germinativos proliferam e sofrem dois eventos que permitem a diversificação dos genes das imunoglobulinas (Ig):

- Hipermutação somática;
- Mudança da classe da cadeia pesada.

A maioria dos tumores de linfócitos B maduros apresenta hipermutação somática, e considera-se que esses erros que ocorrem durante a hipermutação somática e a mudança de classe possam ser responsáveis por muitas das mutações adquiridas que ocasionam a transformação do linfócito B. Em cerca de 60% dos casos de LLC, os genes Ig são somaticamente hipermutados; nos casos restantes, parecem derivados de linfócitos B simples.

Sinais e sintomas

A LLC manifesta-se clinicamente por imunossupressão, falência da medula óssea e infiltração dos órgãos com linfócitos. Muitos pacientes descobrem a doença de forma incidente devido à evidência de linfocitose em hemograma de rotina. Outros apresentam fadiga ou adenopatia. No exame, podem-se observar adenopatias em 80% dos pacientes e hepatomegalia e/ou esplenomegalia em 50%.

A LLC em geral segue um curso indolente, mas alguns subtipos manifestam-se mais agressivamente, como a variante leucemia prolinfocítica. Em 5 a 10% dos casos, a LLC pode ser complicada por anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia autoimune.

Síndrome de Richter

Em cerca de 5% dos casos de LLC, enquanto a doença permanece sistemicamente estável, um linfonodo isolado pode transformar-se em um linfoma agressivo de grandes células, caracterizando a síndrome de Richter.

Diagnóstico

O principal indício de LLC é a linfocitose isolada. O diagnóstico da LLC B típica é realizado quando há um número elevado de linfócitos circulantes, isto é, maior do que 4.000/ μ L, e geralmente maior do que 10.000/ μ L, que são linfócitos B monoclonais expressando o antígeno CD5. O número de leucócitos é em geral maior do que 20.000/ μ L e pode ser acentuadamente elevado a muitos milhares. Entre as células circulantes, 75 a 98% são linfócitos, que parecem pequenos e maduros, morfológicamente indistintos dos pequenos linfócitos normais. O esfregaço do sangue periférico tipicamente apresenta várias células “mancha” ou “cesta”, que são restos nucleares das células danificadas pela tensão de cisalhamento ao realizar o esfregaço. Na apresentação, a hemoglobina e a contagem de plaquetas estão em geral normais.

A medula óssea é variavelmente infiltrada por pequenos linfócitos, cujo imunofenótipo evidencia coexpressão do marcador de linhagem de linfócito B CD19 com o marcador de linfócito T CD5.

Se a apresentação primária é a linfadenopatia e uma biópsia de linfonodo é realizada, os patologistas geralmente têm um pouco de dificuldade em realizar o diagnóstico de linfoma linfocítico pequeno com base nos achados morfológicos e imunofenotípicos. Entretanto, mesmo nesses pacientes, 70 a 75% apresentam envolvimento da medula óssea, e linfócitos B monoclonais circulantes estão frequentemente presentes.

A hipogamaglobulinemia ocorre em 50% dos pacientes e torna-se mais comum quando a doença está em estágio

avanzado. Em alguns pacientes, há uma pequena quantidade de paraproteína IgM.

A avaliação do paciente deve incluir um hemograma completo, bioquímica para avaliar a função dos órgãos, eletroforese de proteínas séricas e uma biópsia de medula óssea. Frequentemente são realizados estudos de imagem do tórax e do abdome para avaliar linfadenopatia patológica.

Estratificação de risco

Os pacientes que apresentam LLC B típica podem ser subdivididos em três grupos prognósticos maiores. Dois populares sistemas de estadiamento foram desenvolvidos para evidenciar esses grupos prognósticos (Tab. 60.3). Duas outras características podem ser utilizadas para avaliar o prognóstico na LLC B, mas nenhuma tem sido incorporada na classificação de estadiamento: a expressão citoplasmática da proteína ZAP-70, geralmente em linfócitos T, e a expressão de CD38, ambas relacionadas a um pior prognóstico.

Diagnóstico diferencial

Poucas síndromes podem assemelhar-se à LLC (Quadro 60.1). As infecções virais que causam linfocitose podem ser de constatação óbvia devido a febre e outros achados clínicos. No entanto, pode haver febre em casos de LLC por uma infecção bacteriana concomitante. A coqueluche pode causar uma contagem

de linfócitos particularmente alta. Outros distúrbios linfoproliferativos, como a macroglobulinemia de Waldenström, a leucemia de células cabeludas ou linfoma, especialmente de células do manto, em fase leucêmica são distinguíveis com base na morfologia, no imunofenótipo dos linfócitos circulantes e na medula óssea. É necessário um hematopatologista experiente para realizar esse diagnóstico diferencial.

Tratamento

A maioria dos casos de LLC inicialmente indolente não requer tratamento específico, e o cuidado-padrão para estágios iniciais da doença tem sido a observação. O tratamento é indicado para pacientes com fadiga progressiva, linfadenopatia sintomática, anemia ou trombocitopenia. Esses pacientes apresentam ou doença sintomática e progressiva estágio Rai II, ou doença estágio III/IV, e o tratamento inicial de escolha é uma combinação de fludarabina (25 mg/m², dias 2-4, no ciclo 1, e 1-3 nos ciclos subsequentes) e rituximabe (375 a 500 mg/m² dia 1), com ou sem a adição de ciclofosfamida (250 mg/m² com fludarabina). O clorambucil, 0,6 a 1 mg/kg, via oral, a cada três semanas, por cerca de seis meses, foi o tratamento-padrão antes da fludarabina, sendo conveniente, bem tolerado e permanecendo uma escolha razoável para pacientes idosos que têm dificuldade para deslocar-se ao centro de tratamento. A fludarabina é administrada habitualmente por via IV e é associada à significativa imunossupressão, mas é o agente mais ativo e o único fármaco associado a significativas taxas de remissão completa.

Muitos pacientes que apresentam linfoma podem receber um regime de quimioterapia de combinação utilizado em outros linfomas, como CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) ou CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), embora regimes contendo fludarabina possam ser preferíveis. Pacientes com anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia imune associadas a essa doença podem necessitar de tra-

TABELA 60.3 Estadiamento da LLC típica		
Estágio	Características clínicas	Sobrevida média (anos)
0: baixo risco	Linfocitose apenas no sangue e na medula	> 10
I: risco intermediário	Linfocitose + linfadenopatia	5-7
II: risco intermediário	Linfocitose + hepatomegalia ou esplenomegalia com ou sem adenopatias	5-7
III: alto risco	Linfocitose + anemia	1-3
IV	Linfocitose + trombocitopenia	
A	Menos de 3 áreas de linfadenopatia clínica; sem anemia ou trombocitopenia	> 10
B	3 ou mais áreas de linfadenopatia; sem anemia ou trombocitopenia	7
C	Hemoglobina ≤ 10 g/dL e/ ou plaquetas < 100.000/μL	2

QUADRO 60.1 Distúrbios linfoides no diagnóstico diferencial da LLC	
<ul style="list-style-type: none">• Linfoma folicular• Linfoma de células do manto• Linfoma de zona esplênica marginal• Linfoma de zona nodal marginal• Leucemia de células cabeludas• Leucemia prolinfocítica B ou T• Linfoma linfoplasmocítico• Síndrome de Sézary• Leucemia/linfoma T do adulto <i>smoldering</i>• Linfoma monocitoide B ou linfoma esplênico com linfócitos vilosos• Leucemia de células NK grandes granulares	

tamento com rituximabe, prednisona ou esplenectomia. O uso de fludarabina deve ser evitado em pacientes com anemia hemolítica autoimune, pois pode agravar essa condição, mas a administração concomitante de rituximabe auxilia na redução desse risco.

Os pacientes jovens podem realizar transplante de medula óssea, podendo o alogênico ser curativo, mas associado a altas taxas de mortalidade relacionadas ao tratamento. Minitransplantes que utilizam doses imunossupressoras mais do que doses mieloablativas estão sendo estudados. A realização do transplante de medula óssea autólogo tem sido desencorajada.

■ Prognóstico

As novas terapias estão mudando o prognóstico da LLC. Os pacientes em estágio 0 ou I apresentam uma sobrevida média de 10 a 15 anos e têm relatado que podem ter uma vida normal por muitos anos. Os pacientes em estágio III ou IV evidenciam, com terapias combinadas com fludarabina, uma sobrevida de 2 anos em mais de 90% dos casos, e a perspectiva a longo prazo parece ter mudado substancialmente. Para os pacientes com LCC de alto risco e formas resistentes, há evidência de que o transplante alogênico pode superar os fatores de risco e levar ao controle da doença a longo prazo (Quadro 60.2).

TABELA 60.2 Características prognósticas da LLC.

Características de bom prognóstico	Características de prognóstico ruim
Estágio clínico Rai ou Binet baixo	Estágio clínico Rai ou Binet alto
Padrão intersticial ou nodular da infiltração de linfócitos na medula	Padrão difuso da infiltração de linfócitos na medula
Tempo de duplicação dos linfócitos > 12 meses	Tempo de duplicação dos linfócitos < 12 meses
Negatividade para CD38	Positividade para CD38
Genes Ig Vh mutados	Genes Ig Vh não mutados
Negatividade ZAP-70 (níveis baixos)	Positividade ZAP-70 (níveis altos)
Cromossomo 13q14	Deleção 11q23
	Anormalidades 17p-/p 53
	Disfunção p53 ou expressão aumentada
	Níveis aumentados de TNF- α , β_2 -microglobulina, IL-6, IL-8, IL-10, LDH, VEGFR-2, CD20 e CD52

TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumoral necrosis factor*); IL, interleucina; LDH, desidrogenase láctica; VEGFR, receptor do fator de crescimento do endotélio vascular.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresentou significativo prejuízo do estado geral no diagnóstico, com infiltração da medula óssea, lesões dermatológicas, hepatoesplenomegalia e acentuada leucocitose com morfologia típica de “células em flor”. Esses achados clínicos e laboratoriais possibilitaram o diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA).

A LLTA é um distúrbio linfoproliferativo de linfócitos T maduros associado à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I), uma doença que apresenta polimorfismo clínico e laboratorial. Os pacientes com LLTA apresentam significativa imunodeficiência devido à disfunção dos linfócitos T, a qual favorece a ocorrência de diversas infecções oportunistas.

Com base no diagnóstico, a quimioterapia de indução foi iniciada e obteve resposta hematológica adequada e rápida involução das adenomegalias e da hepatoesplenomegalia. As lesões do escalpo foram tratadas com xampu contendo dexametasona e cetoconazol, com resposta insatisfatória. A paciente desenvolveu infecções virais e fúngicas, mas apresentou recuperação e manteve-se em remissão completa 14 meses após o diagnóstico.

A alta prevalência de infecção pelo HTLV-I, no Brasil, em contraste com a frequência relativamente baixa de LLTA, sugere que esta seja subdiagnosticada. Essa situação pode ser minimizada pelo uso sistemático de imunofenotipagem em todos os casos com um diagnóstico preliminar de linfoma ou leucemia.

REFERÊNCIA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.

LEITURAS RECOMENDADAS

Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil Sj, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. Hematology: basic principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.

Linker CA, Damon LE. Blood disorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, editors. Current: medical diagnosis and treatment. 50th ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p. 470-514.

Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison’s principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.687-700.

Olivo RA, Martins FF, Soares S, Moraes-Souza H. Adult T-cell leukemia/lymphoma: report of two cases. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(3):288-92.

Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(4):655-74.

Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin

Fabiola M. Feitosa Ruivo

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 48 anos, branco, comparece ao consultório médico com queixas de um caroço no pescoço observado há quatro semanas, indolor, associado a sudorese noturna, episódios de febre e perda de peso (20 kg em 6 semanas). Ao realizar exame, verificam-se sinais vitais normais. Há linfadenopatia indolor na cadeia cervical anterior. Os exames iniciais evidenciam hemoglobina de 9,5 g/dL, leucócitos de 16.000/ μ L, plaquetas de 214.000/ μ L, albumina de 3 g/dL. Por meio da tomografia de pescoço, confirma-se linfadenopatia na cadeia cervical anterior. A partir da tomografia de tórax, observa-se linfadenopatia mediastinal, enquanto, na tomografia abdominopélvica, evidencia-se hepatoesplenomegalia. Submete-se, então, o paciente à biópsia excisional de linfonodos da cadeia cervical anterior.

LINFOMA DE HODGKIN (LH)

■ Definição

O LH foi descrito pela primeira vez no início do século XIX pelo Dr. Hodgkin e pelo Dr. Wilks – ambos médicos britânicos. Essa é uma doença do sistema linfático que se origina de células B nos centros germinais e nos *post*-germinais. Existem proliferações neoplásicas malignas de linfócitos nos linfonodos que podem se estender e disseminar por contiguidade e, até mesmo, invadir outros órgãos.

■ Classificação

Existem diversos subtipos de linfonodos e pode haver diferenciação entre eles de acordo as características patológicas e biológicas. Apesar de muitos métodos de classificação terem sido utilizados no passado, o mais atualizado é o da World Health Organization/Revised European-American Lymphoma (WHO/REAL).¹ Este é uma revisão que a Organização Mundial da Saúde fez na classificação da REAL. Nesta, o LH é classificado das seguintes formas:

LH com predominância linfocitária nodular e LH clássico. O LH clássico ocorre mais comumente (em cerca de 95% dos casos) e, por sua vez, é subclassificado em esclerose nodular, celularidade mista, predomínio linfocitário e depleção linfocitária.

■ Epidemiologia

O LH corresponde a cerca de 10% dos casos de todos os linfomas. Esse linfoma apresenta uma distribuição bimodal, com um primeiro pico aos 20 anos e outro aos 65 anos. Ele também afeta mais frequentemente indivíduos do sexo masculino. Nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, o tipo predominante de LH é o da esclerose nodular. Nos países em desenvolvimento, há predomínio de ocorrência da celularidade mista.

■ Fatores de risco

Alguns fatores de risco relacionados ao LH são vírus do Epstein-Barr, uso de tabaco e imunossupressão (como em pacientes transplantados, pacientes em tratamento com

medicamentos imunossupressores e com Aids). Pacientes com aids têm chances de apresentar LH de 5 a 25 vezes mais do que a população geral, enquanto o risco em parentes próximos é de 3 a 5 vezes maior.

■ Sinais e sintomas

O paciente pode apresentar sintomas como febre (38°C), sudorese noturna e perda de peso de, pelo menos, 10% do peso regular em um período de seis meses. Também é muito comum verificar, no exame físico, linfadenopatia não dolorosa, geralmente envolvendo os linfonodos cervicais ou axilares.

■ Diagnóstico

A única forma de diagnosticar essa doença é por meio de uma biópsia excisional. Além do regular exame microscópico, são essenciais os estudos de imunofenotipagem e imuno-histoquímica. A célula característica do LH é a de **Reed Sternberg** (Fig. 61.1), mesclada em um infiltrado inflamatório que contém outros tipos de células, as quais influenciam na classificação dos LH clássicos.

O que são as células de Reed Sternberg (RS)?

Essas células são linfócitos B com citoplasma abundante, binucleados (apesar de também poderem ser multinucleadas), com dois nucléolos grandes (um em cada núcleo), apresentando-se com aparência de olhos de coruja.

Os tipos histológicos, como mencionados anteriormente, são os seguintes:

LH com predominância linfocitária nodular: nesse tipo, há mais preservação das características originais das células B dos centros germinais (i.e., quase não sofreram modificações e são muito similares às células normais).

Esclerose nodular: a esclerose nodular apresenta um padrão nodular com bandas fibrosas e contém muitas células lacunares.

Celularidade mista: na celularidade mista, também se pode observar um padrão nodular, porém sem as bandas fibrosas. As células de Reed Sternberg (RS) são facilmente identificadas.

Predominância linfocítica: nesse tipo, também se verifica um padrão de crescimento nodular. Há células RS e de Hodgkin, as quais são linfócitos B mononucleares.

Depleção linfocítica: a depleção linfocítica apresenta um padrão de crescimento difuso e, algumas vezes, pode parecer hipocelular devido a fibrose ou necrose. Nesse caso, pode-se encontrar um grande número de células RS.

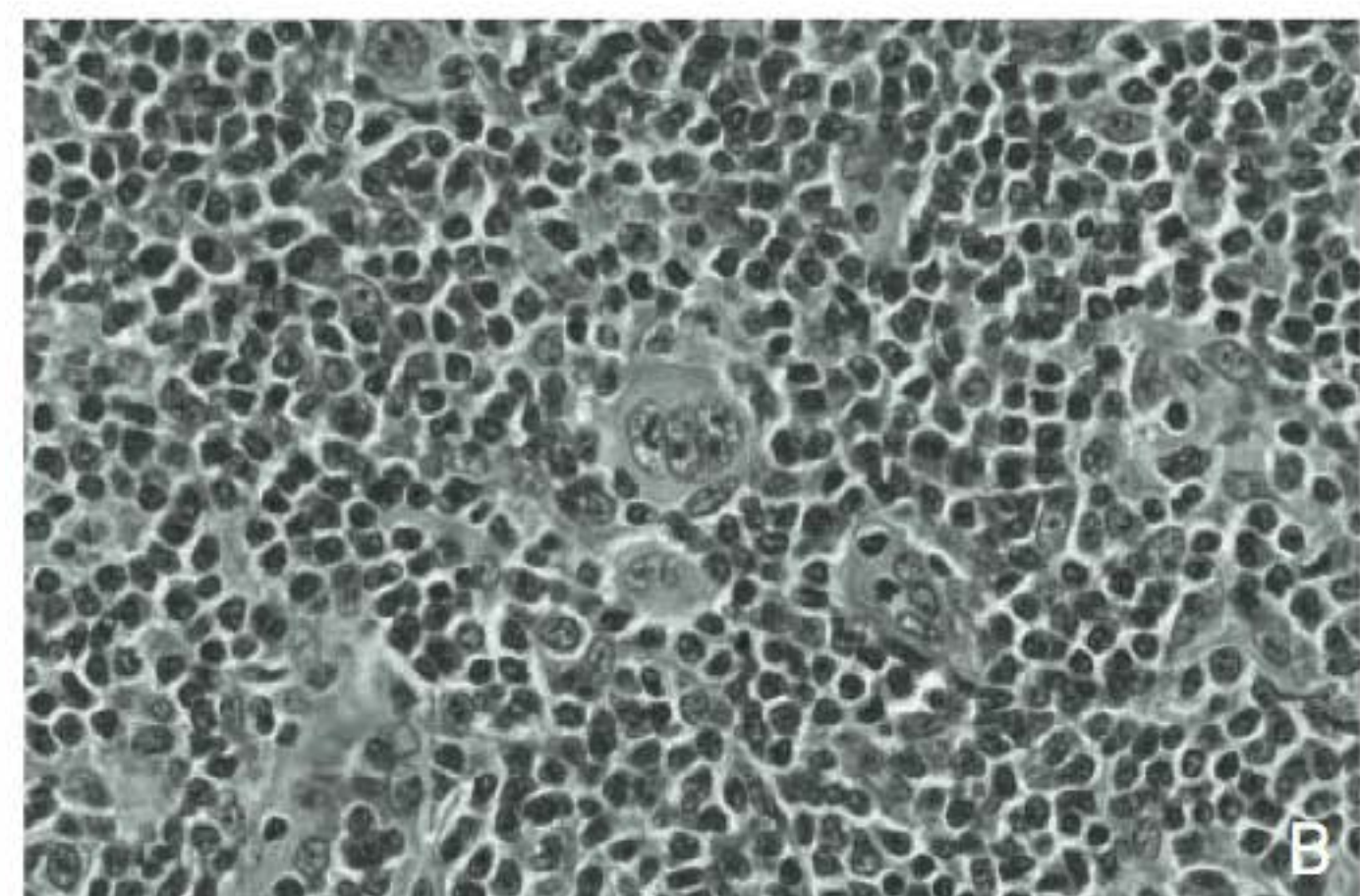
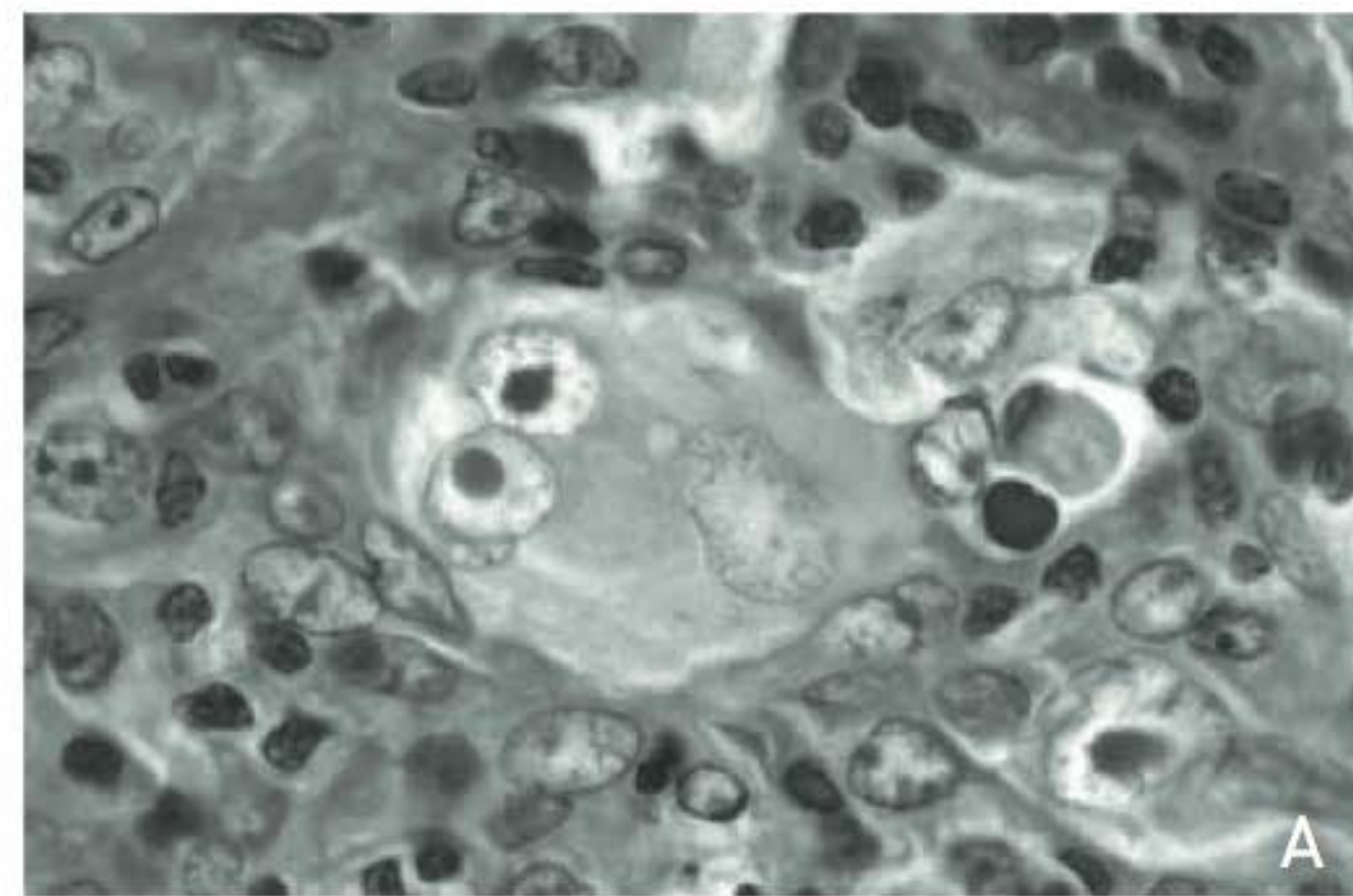


FIGURA 61.1

Linfoma de Hodgkin: (A) biópsia de linfonodo mostrando duas células de Reed Sternberg. (B) celularidade mista. (C) linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular.

Fonte: Hoffbrand e Moss.²

Com relação à imunofenotipagem, as células RS apresentam CD 15 em 85% dos casos e CD 30 em 100%, enquanto não apresentam, geralmente CD 19, CD 20 e CD 79a.

■ Estadiamento

Essa etapa é extremamente importante para não supertratar ou subtratar o paciente. Não se deve perder a chance de cura, tampouco submeter o paciente a altas doses de quimioterapia sem necessidade quando a doença já está muito avançada. Os exames que auxiliam nessa etapa são a histologia do LH, os testes sanguíneos, a radiogra-

fia de tórax, a tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdominopélvica, bem como a biópsia de medula óssea. O sistema mais atualizado é o de Ann Arbor (Tab. 61.1 e Fig. 61.2).

■ Diagnóstico diferencial

Para a realização do diagnóstico diferencial, deve-se considerar todos os outros linfomas não Hodgkin, principalmente os de células B e o anaplásico. A melhor forma de diferenciá-los, como mencionado anteriormente, é por meio da imunofenotipagem e da imuno-histoquímica,

pois essas são essenciais (juntamente ao estudo microscópico).

■ Tratamento

Nos estágios iniciais (I e II, sem doença *bulky*), utiliza-se 4 ciclos de **ABVD** (**A**, adriamicina/doxorrubicina; **b**, bleomicina; **v**, vimblastina, e **d**, dacarbazina) e, em seguida, realiza-se radioterapia nas áreas afetadas.

Em casos de estágios avançados da doença (III e IV e doença *bulky*), administra-se de 6 a 8 ciclos de ABVD com radioterapia nas áreas afetadas.

TABELA 61.1 Sistema de estadiamento de Ann Harbor		
Estadiamento	Região envolvida	
Doença limitada	I	Apenas um linfonodo (I) ou um sítio extralinfático (IE)
	II	Duas ou mais cadeias de linfonodos do mesmo lado do diafragma (II) ou uma ou mais cadeias de linfonodos com extensão local extralinfática do mesmo lado do diafragma (IIE)
Doença avançada	III	Linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), podendo ou não estar acompanhados de extensão extralinfática (IIIE)
	IV	Envolvimento de órgãos extralinfáticos
Subclassificação	A	Ausência de sintomas sistêmicos
	B	Presença de, pelo menos, um dos sintomas: perda de peso maior que 10% do peso basal em 6 meses, febre (temperatura > 38°C) recorrente e sudorese noturna
Doença <i>bulky</i>	Massa que excede 10 cm em seu maior diâmetro ou massa mediastinal que ultrapasse um terço do diâmetro transversal transtorácico (raio X anteroposterior ao nível de T5-T6)	

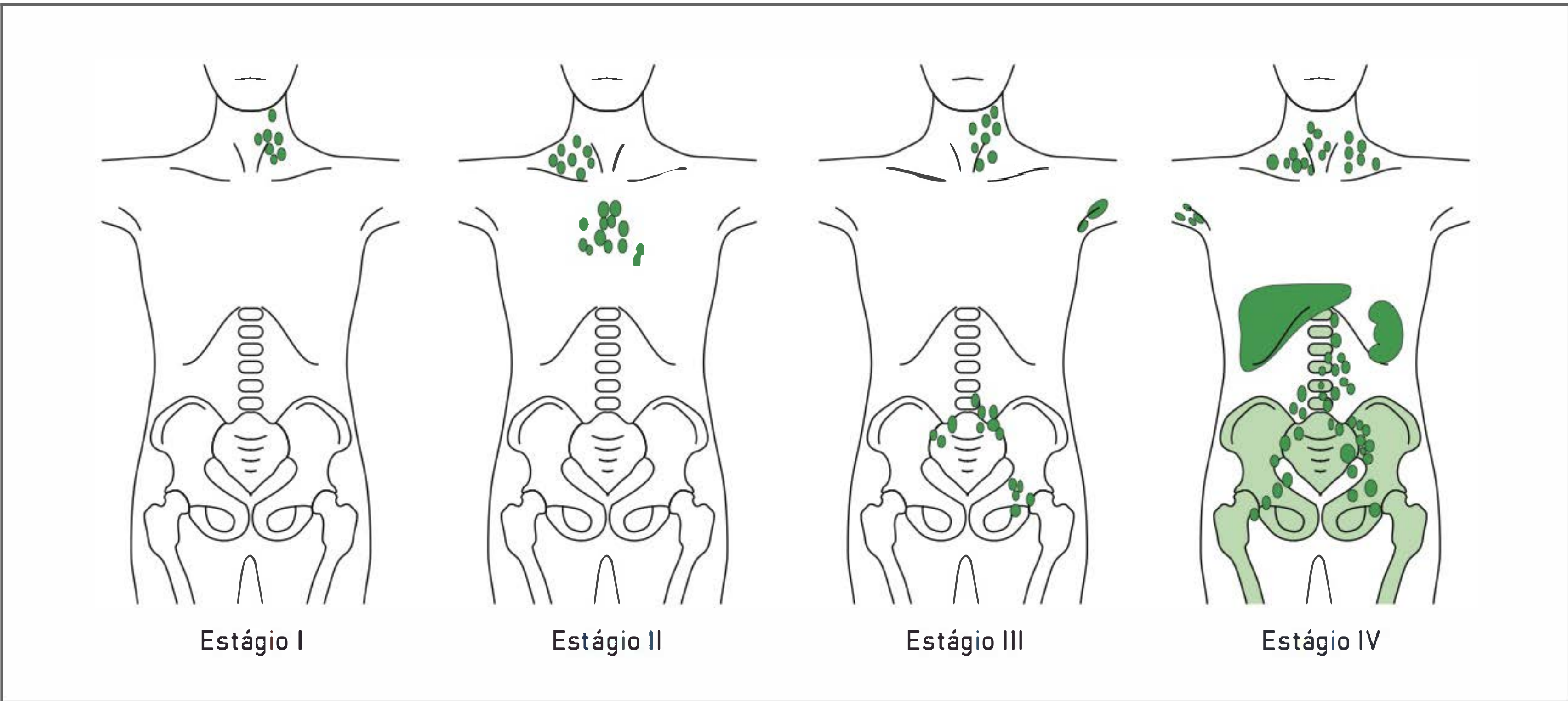


FIGURA 61.2 Regiões envolvidas no linfoma de Hodgkin de acordo com o Sistema de estadiamento de Ann Harbor. Fonte: Hofferond e Moss.²

É importante considerar que, após cada tratamento completado, tem-se que verificar o estadiamento do paciente novamente.

As complicações mais associadas a esse tratamento são toxicidades cardiológicas (devido à doxorrubicina) e pulmonares (devido à bleomicina) e outras secundárias à radioterapia, como aparecimento de diferentes tumores.

■ **Prognóstico**

O LH é um dos cânceres em que há maior índice de cura. A sobrevida, aos 5 anos, para pacientes em estágios iniciais (I e II) é de 90 a 95%. Os pacientes que sobrevivem 15 anos após o tratamento apresentarão, muito provavelmente, uma outra causa de morte que não linfoma.

Os fatores que influenciam no prognóstico de acordo com o International Prognostic Factor Project são os seguintes:

- Sexo masculino.
- Idade > 45 anos.
- Estágio IV.
- Nível de albumina reduzido (< 4 g/dL).
- Valor de hemoglobina abaixo do normal (< 10,5 g/dL).
- Número elevado de células brancas (> 15.000/μL).
- Número reduzido de linfócitos (< 600/μL).

A existência de cada fator negativo influencia o prognóstico diminuindo a sobrevida, em um período de cinco anos, em 7% aproximadamente. Dessa forma, um paciente que apresenta três fatores de risco terá uma sobrevida de 69 a 70%.

LINFOMA NÃO HODGKIN (LNH)

■ **Definição**

O LNH constitui um grupo heterogêneo de mais de 20 subtipos de malignidades linfoproliferativas tipicamente provenientes de tecidos linfoides (células B e T). Esse grupo apresenta aspectos clínicos, morfológicos e imunogenéticos diferenciados, tornando a classificação difícil.

■ **Classificação**

Basicamente, esses linfomas são classificados quanto ao seu comportamento clínico/biológico. No Quadro 61.1, constam os linfomas mais comuns.

■ **Epidemiologia**

Conjuntamente, esses linfomas são considerados o câncer hematológico que ocorre mais frequentemente, representando 4% de todos os cânceres diagnosticados anualmente. Nos EUA, cerca de 56 mil novos casos são diagnosticados

QUADRO 61.1 Classificação dos linfomas quanto ao seu comportamento clínico/biológico		
Indolentes	Agressivos	Altamente agressivos
Linfoma linfocítico	Linfoma difuso de grandes células	Linfoma linfoblástico
Linfoma folicular	Linfoma de células do manto	Linfoma de Burkitt
Linfoma MALT		
Linfoma da zona marginal		

todos os anos, com 24 mil mortes resultantes. O linfoma difuso de grandes células é o subtipo mais comum (30% dos casos), seguido do linfoma folicular (25%).

■ **Fatores de risco**

Alguns fatores de risco relacionados aos LNH são estados de imunodeficiência (HIV/Aids, pacientes transplantados e uso de medicamentos imunossupressores). *Epstein-Barr virus* (EBV), *Human T-cell lymphoma* (HTLV), *Helicobacter Pylori* e clamídia também aumentam o risco de desenvolver LNH. A utilização de organofosforados na agricultura também eleva o risco da doença.

■ **Sinais e sintomas**

Os sinais e os sintomas do LNH são similares aos observados em LH. A ocorrência de linfadenopatia não dolorosa associada à presença dos sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso) deve levantar a suspeita de malignidade.

■ **Diagnóstico**

Da mesma forma que nos LH, a única maneira de diagnosticar seguramente LNH é por meio de uma biópsia excisional. Além do regular exame microscópico nos espécimes de parafina, são essenciais os estudos de imunofenotipagem e imuno-histoquímica.

■ **Estadiamento**

Para LNH, utiliza-se o mesmo sistema de estadiamento do LH (Ann Arbor).

■ **Tratamento**

O tratamento do linfoma folicular e dos linfomas agressivos, incluindo o linfoma difuso de grandes células, envolve o uso de uma combinação de agentes quimioterápicos R-CHOP (rituximabe mais ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona).

■ **Prognóstico**

O International Prognostic Factor Project, citado anteriormente, foi modificado para ser aplicado nos casos de linfoma folicular e passou a ser denominado FLIPI (Tab. 61.2).

Os fatores que influenciam no prognóstico de acordo com o “FLIPI” são os seguintes:

- Idade > 60 anos.
- Estágio III/IV.
- Mais de quatro grupos de linfonodos acometidos.
- Valor de hemoglobina abaixo de 12 g/dL.
- LDH elevado.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A biópsia realizada evidenciou as células Reed Sternberg mescladas em um infiltrado inflamatório de características semelhantes ao das células B dos centros germinais (subtipo predominância linfocitária nodular). O achado de hepatoesplenomegalia confirmou o estágio avançado do paciente (estágio IV). Para este, iniciou-se o tratamento de quimioterapia (ABVD) com radioterapia nas áreas afetadas (pescoço e mediastino).

REFERÊNCIA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.

TABELA 61.2 Prognóstico para pacientes com linfoma não-Hodgkin de acordo com o “FLIPI”

Risco	Número de fatores	Sobrevida em 5 anos	Sobrevida em 10 anos
Baixo	0-1	90,6%	70,7%
Intermediário	2	77,8%	50,9%
Alto	3-5	52,5%	35,5%

2. Hofferond AV, Moss PAH. Fundamentos em hematologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.

LEITURAS RECOMENDADAS

Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW; EURO CARE Working Group. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. Cancer. 2006;107(2):352-60.

Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin’s disease: a review. Hematol Oncol. 2004;22(1):11-26.

Harris NL. Hodgkin’s disease: classification and differential diagnosis. Mod Pathol. 1999;12(2):159-75.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. Harrison’s principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.

Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(3):206-16.

Câncer de colo e reto

Gabriel Marques dos Anjos

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 38 anos, branca, com dois filhos (16 e 17 anos), previamente hígida, apresentou um quadro de alteração no hábito intestinal e sangramento nas fezes, o que a motivou a procurar atendimento médico. Ela realizou colonoscopia que evidenciou lesão vegetante em sigmoide, além de inúmeros pólipos ao longo do colo e do reto. A partir de biópsia da lesão, foi possível confirmar suspeita clínica de adenocarcinoma de colo. Efetuiu também raio X de tórax e tomografia computadorizada (TC) de abdome para estadiamento, e não houve evidência de doença metastática, apenas espessamento de alças de sigmoide.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo e reto (CCR) é um dos tumores de ocorrência mais frequente e também um dos que apresentam maior taxa de mortalidade.

Estima-se que 26.990 casos novos tenham sido diagnosticados no ano de 2008 no Brasil, o que corresponde a 15 novos casos a cada 100 mil habitantes.

FATORES DE RISCO

O risco de desenvolver câncer de colo ao longo da vida varia de 6% na população geral até mais de 95% em pacientes com polipose adenomatosa familiar.

Diversas condições foram identificadas como potenciais fatores de risco, tais como história familiar, dieta rica em carne vermelha, diabetes melito ou resistência à insulina, doença inflamatória intestinal, tabagismo, ureterossigmoidostomia, bacteriemia por *Streptococcus bovis* ou irradiação prévia.

■ Síndromes genéticas

Saber sobre as duas principais síndromes genéticas associadas à progressão do câncer de colo é importante, pois elas representam o protótipo das alterações genéticas

responsáveis pelo desenvolvimento tumoral. Foi também a partir do estudo dessas síndromes que as bases fisiopatológicas dessa doença foram desenvolvidas.

- Polipose adenomatosa familiar (PAF). Geralmente está associada à mutação no gene *APC* no cromossomo 5q21, herdada de forma autossômica dominante. *APC* é um gene supressor tumoral, e seus produtos proteicos interagem com a betacatenina, responsável pela manutenção do contato celular adequado e pela inibição da proliferação celular. Logo, o dano nessa via de sinalização acarreta perda do contato intercelular e estímulo à proliferação celular.
- Adenocarcinoma colônico não polipótico hereditário. Em geral está associado à disfunção de genes responsáveis pela revisão e reparo do DNA durante sua replicação. Na alteração desses genes, podem ocorrer taxas de mutações de até 100 mil vezes além do normal.

SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e os sintomas de CCR estão diretamente relacionados à localização. Por exemplo, pacientes com tumores de colo esquerdo geralmente apresentam obstrução, perfuração, mudança na característica das fezes

e hematoquezia. Já aqueles com tumores de colo direito apresentam mais comumente anemia ferropriva.

Atualmente, vem ocorrendo uma mudança na localização mais frequente do CCR, sendo 50% dos tumores diagnosticados no lado direito, não havendo uma razão conhecida para essa mudança no perfil epidemiológico.

PATOGÊNESE

Principais mecanismos do CCR

Instabilidade cromossômica. Esse mecanismo causa 85% dos CCR esporádicos em que um adenoma é o precursor da lesão maligna. A perda do gene supressor tumoral *APC* é um exemplo típico da denominada sequência do adenoma-carcinoma. Essa alteração genética é a base da PAF.

Afinal, o que é a sequência adenoma-carcinoma?

Essa sequência é um modelo de desenvolvimento de carcinoma a partir de lesões adenomatosas. Para o desenvolvimento do carcinoma, são necessárias múltiplas mutações.

Geralmente as mutações no gene *APC* são o evento que desencadeia o CCR esporádico em cerca de 85% dos casos. A proteína codificada por esse gene promove a aderência celular por meio de sua interação com a molécula E-caderina e betacaderina. Durante a

evolução de adenoma para adenocarcinoma, ocorrem mutações adicionais, como a mutação de proto-oncogenes (*K-ras*) e a perda de genes supressores de câncer adicionais (*p53* e *LOH*), afetando progressivamente a sinalização celular, o crescimento normal e, por fim, inibindo a morte celular. Parece que o acúmulo de mutações é o ponto essencial para o desenvolvimento de CCR, mais importante inclusive do que a ordem cronológica das lesões.

Instabilidade de microssatélites. É responsável por 15% dos casos de CCR esporádico. Caracteriza-se pela perda de genes mantenedores do reparo de DNA. Essas alterações são a base do adenocarcinoma colônico não polipótico hereditário. Essa mutação genética causa instabilidade de microssatélites e erros na replicação de DNA.

Afinal, o que é a instabilidade de microssatélites?

Os microssatélites são sequências de nucleotídeos que se repetem inúmeras vezes ao longo do DNA. Quando ocorrem alterações difusas nessas repetições, denomina-se instabilidade de microssatélites. É a perda na função dos genes reparadores de DNA que permite o acúmulo dessas mutações e consequentemente a ocorrência de câncer.

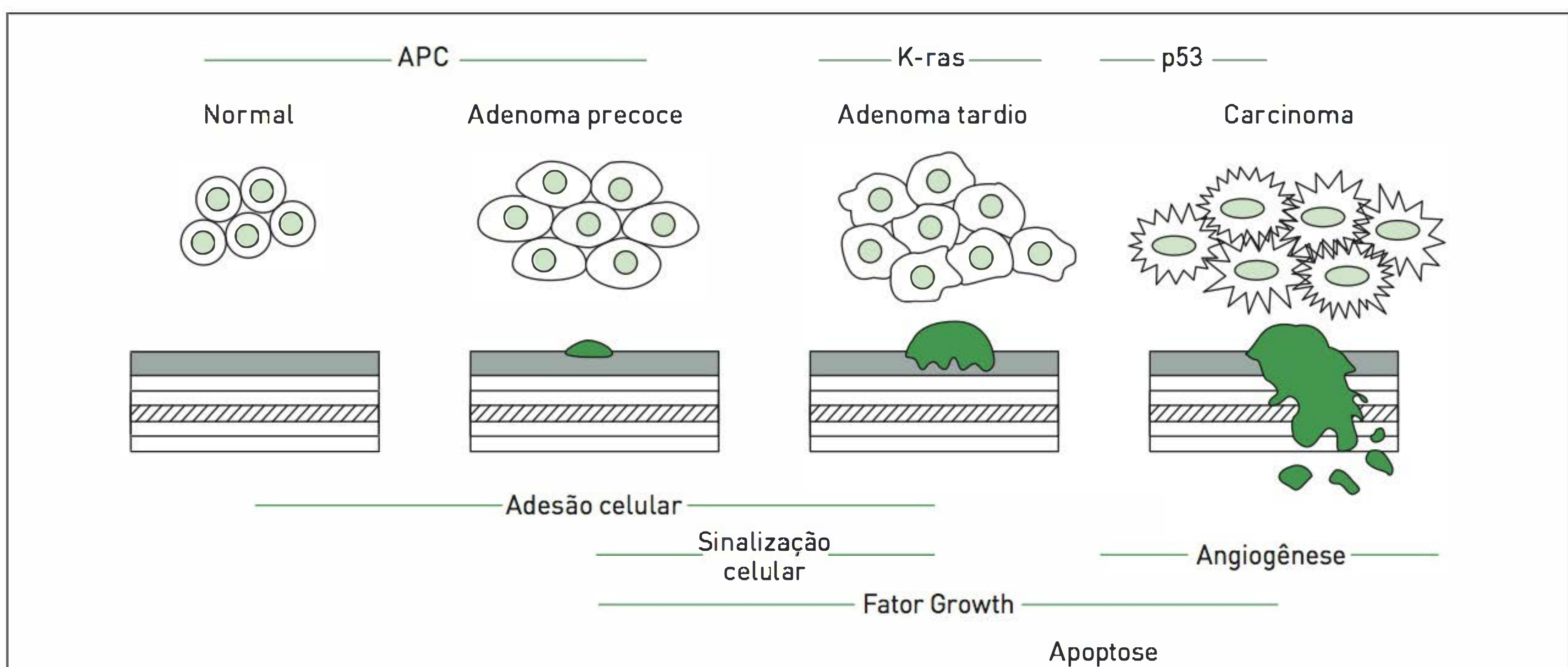


FIGURA 62.1

Sequência do adenoma-carcinoma. As mutações genéticas são demonstradas acima dos estágios histológicos na ordem em que se acredita que ocorram e abaixo são demonstradas as funções fisiológicas atingidas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado por meio de biópsia da lesão, geralmente por estudo endoscópico, e avaliação histopatológica.

TRATAMENTO

O tratamento é definido conforme o estadiamento do tumor:

- Estágio I (T1-T2, N0, M0). Nesse caso, realiza-se ressecção cirúrgica exclusiva. Há sobrevida de cinco anos para mais de 90% dos casos.
- Estágio II (T3-T4, N0, M0). Efetua-se também ressecção cirúrgica exclusiva, porém a quimioterapia adjuvante pode ser considerada quando há fatores de alto risco de recidiva na avaliação anatomopatológica, como número insuficiente de linfonodos avaliados, T4, perfuração de víscera ao diagnóstico ou histologia pouco diferenciada. O ganho de sobrevida estimado com a quimioterapia é em torno de 2 a 3% em 5 anos.
- Estágio III (Tqq, N1-N2, M0). O tratamento-padrão consiste em quimioterapia adjuvante com 5-fluorouracil (5-FU) e oxaliplatina. A redução no risco de morte é avaliada em 26% em cinco anos.
- Estágio IV (Tqq, Nqq, M1). A doença metastática pode ser classificada em ressecável ou irressecável. O tratamento consiste em exposição a múltiplos agentes quimioterápicos em sequência para palição.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente foi submetida à sigmoidectomia abdominal para retirada do tumor com estadiamento patológico

de T3 N1 M0. Após a recuperação cirúrgica, realizou-se tratamento quimioterápico adjuvante com 5-FU e oxaliplatina durante seis meses. A paciente também iniciou acompanhamento genético, tendo realizado avaliação genética que confirmou a suspeita clínica de polipose adenomatosa familiar.

Os familiares também iniciaram acompanhamento genético, sendo diagnosticada PAF nos dois filhos da paciente. Ambos realizaram colonoscopia que evidenciou diversos pólipos. Eles foram, então, encaminhados para colectomia preventiva, pois a probabilidade de desenvolver adenocarcinoma de colo é de cerca de 100%.

LEITURAS RECOMENDADAS

Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL, editors. Harrison's manual of oncology. New York: McGraw-Hill; 2008.

de la Chapelle A. Microsatellite instability. N Engl J Med. 2003;349(3):209-10.

Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol. 1999;17(5):1356-63.

Govindan R. The Washington manual of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol. 2005;23(34):8671-8.

Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2002;16(4):775-810.

Câncer de pâncreas

Alessandro Bersch Osvaldt

André Alves Valiati

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 48 anos, branca, procura o serviço de emergência devido a um quadro de icterícia, colúria e acolia iniciado há uma semana. A paciente relata dor lombar, inapetência e perda ponderal de 20 kg nos últimos seis meses. Ela afirma não ter apresentado doenças prévias.

Ao realizar exame, verifica-se que a paciente está emagrecida, ictérica e com sinais vitais normais. Os exames cardiovascular e pulmonar evidenciam normalidade. Abdome: globoso, ruídos hidroaéreos aumentados, com fígado palpável a 2 cm do rebordo costal, baço palpável à inspiração profunda e presença de macicez móvel. Na investigação complementar, não são constatadas alterações no raio X de abdome agudo; o hemograma evidencia anemia microcítica e hipocrômica e colestase extra-hepática significativa (bilirrubina total de 28,6 mg/dL; bilirrubina direta 20,0 mg/dL; gama-glutamil-transferase [GGT] 1230 U/L; fosfatase alcalina de 300 U/L; alanino-aminotransferase [ALT] de 95 UI/L; aspartato-aminotransferase [AST] de 100 UI/L). Na ultrassonografia de abdome, há dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, e, na topografia da cabeça do pâncreas, observa-se grande massa, além de trombose das veias esplênica e mesentérica superior. A partir da tomografia computadorizada de abdome, verificam-se ascite volumosa e massa de 8,0 x 7,0 x 6,0 cm em corpo/cabeça do pâncreas, invadindo as veias esplênica e mesentérica superior e sem plano de clivagem com a artéria mesentérica superior e tronco celíaco (Fig. 63.1).

DEFINIÇÃO

Mais de 95% das neoplasias malignas do pâncreas surgem nas células exócrinas (acinares e ductais), sendo que o adenocarcinoma ductal e suas variantes são responsáveis por 80 a 90% de todas as neoplasias malignas do pâncreas exócrino. Considerando sua alta prevalência em relação aos outros tipos histológicos de câncer, este capítulo aborda apenas o adenocarcinoma de pâncreas.

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos, estima-se que sejam diagnosticados 37 mil novos casos de adenocarcinoma de pâncreas anualmente, sendo a quarta causa de morte relacionada ao

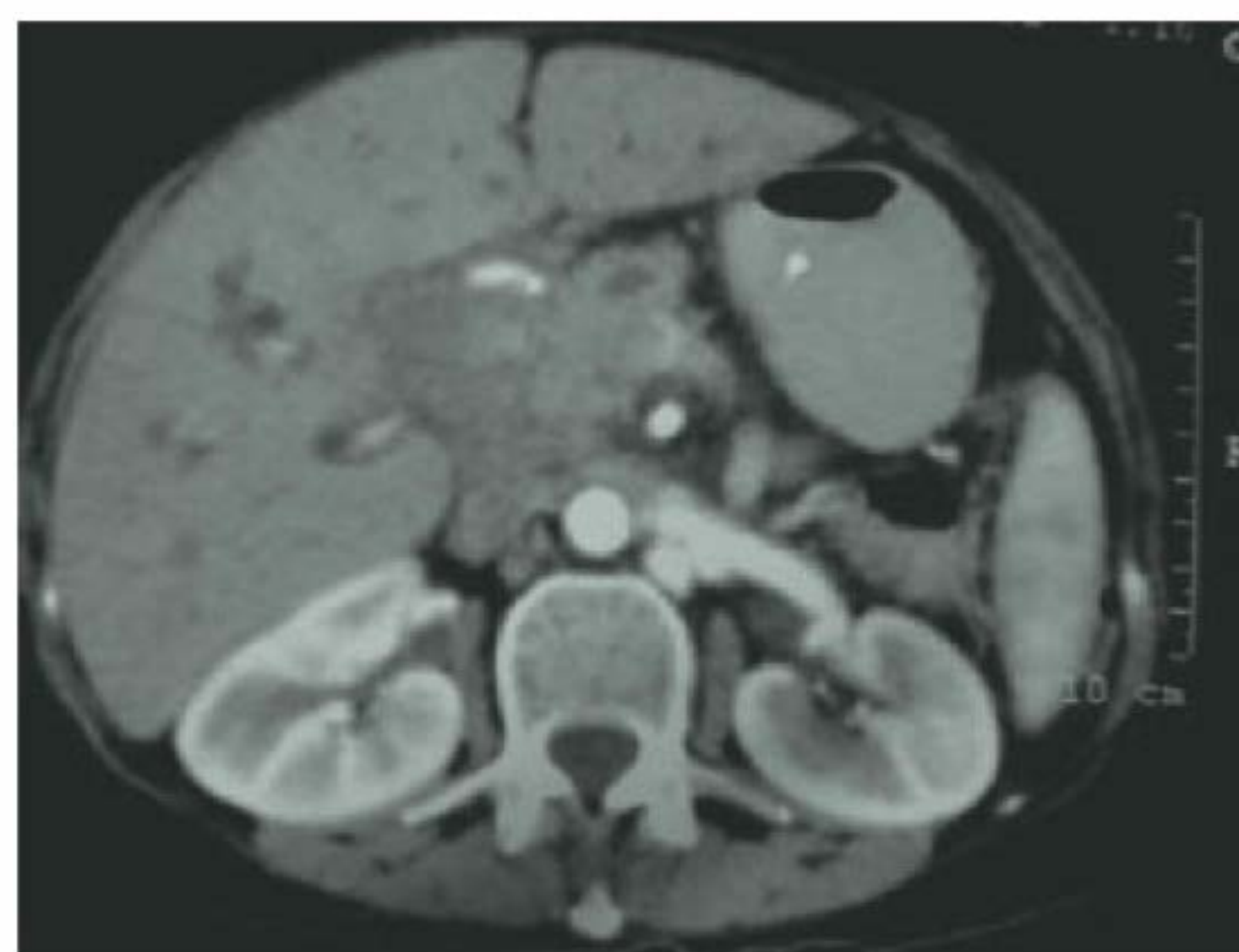


FIGURA 63.1

Tomografia computadorizada de abdome com grande lesão.

câncer nesse país.¹ Devido ao fato de a maioria dos casos apresentar sintomas tardiamente, apenas 10 a 15% dos pacientes diagnosticados podem realizar ressecção cirúrgica. Dos 85 a 90% restantes, 40% apresentam doença localmente avançada, e 45%, doença metastática.² O prognóstico é ruim, mesmo nos pacientes com doença potencialmente ressecável – sobrevida de cinco anos para 25 a 30% dos pacientes com linfonodos negativos e para 10% dos pacientes com linfonodos positivos.³ A sobrevida global em cinco anos após o diagnóstico não passa de 4%.⁴

Fatores de risco

O câncer de pâncreas afeta mais homens e negros, sendo que 80% dos pacientes estão na faixa etária entre 60 e 80 anos. Outros fatores de risco incluem história de pancreatite crônica, tabagismo, história familiar de câncer de pâncreas e exposição ocupacional a carcinógenos.⁵ Consumo abusivo de carne e gorduras e realização de gastrectomia prévia (mais de 20 anos) também são relacionados ao aumento de risco.⁶

PATOGÊNESE

Existem três tipos de células pancreáticas: células acinares (80% do volume da glândula), ductais (10 a 15% do volume da glândula) e endócrinas, também denominadas ilhotas pancreáticas (1 a 2% do volume da glândula) (Fig. 63.2). Como comentado anteriormente, mais de 95% das neoplasias malignas do pâncreas surgem nas células exócrinas (acinares e ductais). Cerca de 70% das neoplasias malignas ductais originam-se na cabeça ou no processo uncinado, 20%, no corpo, e 10%, na cauda do pâncreas.^{4,5} Macroscopicamente, apresentam-se como nódulos endurecidos, irregulares, amarelo-acinzentados. A partir da microscopia, são evidenciados halo de pancreatite crônica ao redor do tumor, invasão linfática e vascular e frequentemente intensa reação desmoplásica e fibrose. A principal característica da neoplasia é o crescimento perineural.

SINAIS E SINTOMAS

A manifestação de sinais e sintomas da neoplasia maligna do pâncreas é geralmente tardia e depende da localização do tumor (Tab. 63.1).

Neoplasia maligna da cabeça do pâncreas. Nesse caso, ocorre icterícia obstrutiva, perda ponderal significativas, dor abdominal ou na região dorsal (esta com pior prognóstico – geralmente há envolvimento de nervos) e

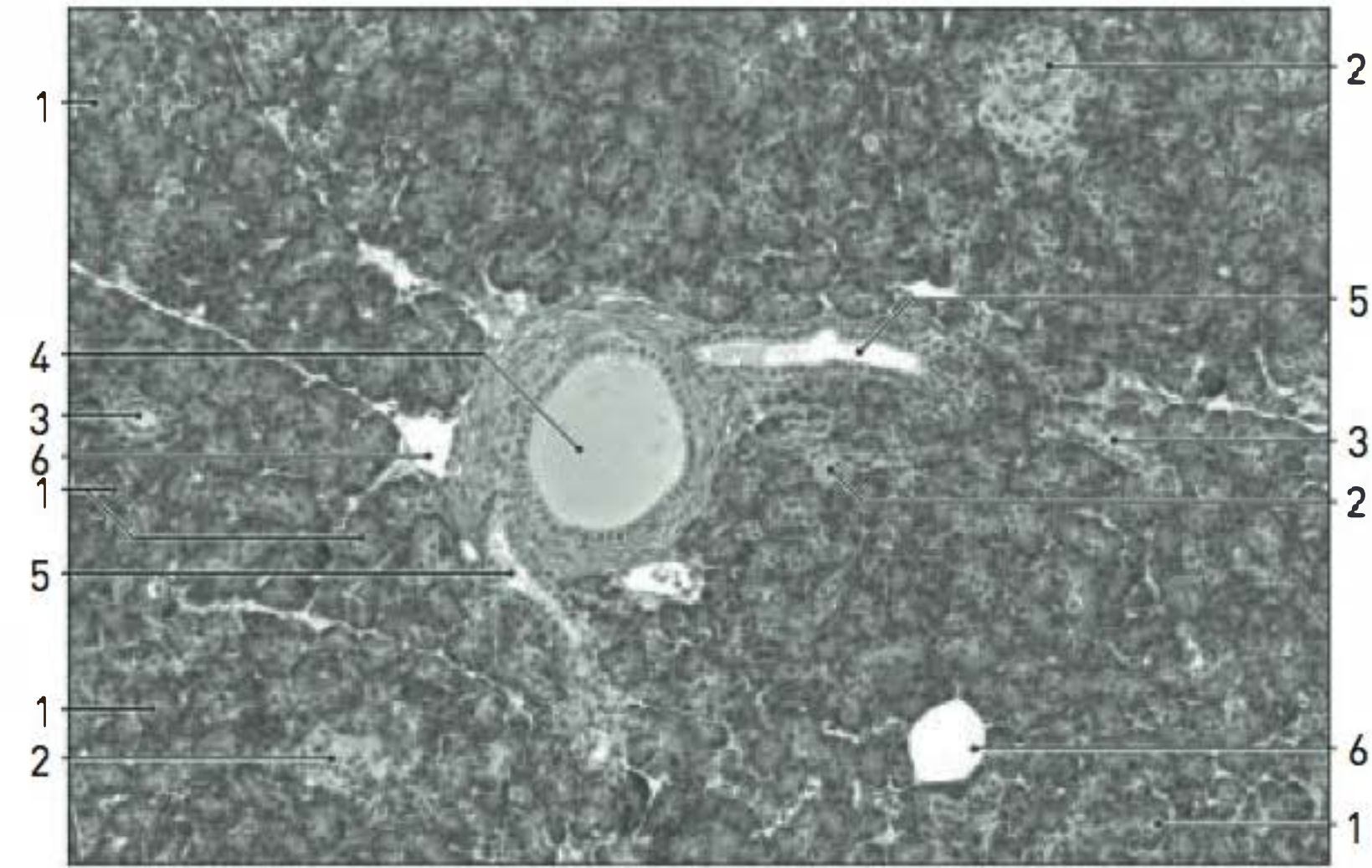


FIGURA 63.2
Histologia pancreática normal.
1, Ácinos. 2, Ilhotas. 3, Ductos intralobulares. 4, Ducto interlobular. 5, Dois ductos intralobulares saindo do lóbulo para juntar-se a um ducto interlobular. 6, Adipócitos.
Fonte: Ross e colaboradores.⁷

TABELA 63.1 Sinais e sintomas do câncer de pâncreas conforme a localização

Frequentes	Infrequentes
Tumores da cabeça do pâncreas	
Perda ponderal (92%)	Náusea (37%)
Dor (72%)	Fraqueza (35%)
Icterícia (82%)	Prurido (24%)
Colúria (63%)	Vômitos (37%)
Acolia (62%)	
Anorexia (64%)	
Tumores do corpo e da cauda do pâncreas	
Perda ponderal (100%)	Icterícia (7%)
Dor (87%)	Colúria (5%)
Fraqueza (43%)	Acolia (6%)
Náusea (45%)	Prurido (4%)
Anorexia (33%)	
Vômitos (37%)	

Fonte: Adaptada de Steer.⁵

colangite. Um achado semiológico não muito comum, mas bastante sugestivo é o sinal de Courvoisier, caracterizado por uma vesícula biliar palpável, não dolorosa, em pacientes ictericos.

Neoplasia maligna do corpo e da cauda do pâncreas. Perda ponderal e dor são os sintomas que ocorrem mais frequentemente. A icterícia é uma manifestação mais rara, devido à distância da via biliar principal. Os

pacientes com esse tipo de localização tumoral apresentam pior prognóstico, uma vez que os sintomas são menos específicos e, por vezes, pouco valorizados, resultando em um diagnóstico tardio em comparação ao de pacientes com câncer na cabeça do pâncreas, que apresentam icterícia logo no início dos sintomas.

DIAGNÓSTICO

■ Exames laboratoriais

A icterícia obstrutiva (ou colestase extra-hepática) é caracterizada por aumento nos níveis de bilirrubinas totais, com predomínio de bilirrubina direta, além de fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase, podendo haver pouca elevação nos níveis de transaminases (ALT e AST). Anemia e hipoalbuminemia também podem ocorrer, mas em geral estão associadas à doença avançada. Ainda não existe um marcador tumoral sérico para a doença, embora alguns estejam sendo estudados. O CA 19-9 é o mais estudado no momento, e seus valores estão elevados na maioria dos pacientes com câncer de pâncreas. Embora vários estudos tentem indicá-lo como exame de rastreamento, sua confiabilidade não é alta, o que o torna insuficiente. A principal limitação desse exame é o fato de evidenciar níveis elevados em pacientes com icterícia obstrutiva de origem não neoplásica (p. ex., coledocolitíase), o que reduz sua especificidade. O CA 19-9 é bastante útil para o seguimento dos resultados terapêuticos – após ressecção completa, os níveis elevados diminuem e ficam normais, e elevam-se novamente se houver recidiva tumoral.⁸

Exames de imagem

Para a maioria dos pacientes, escolhe-se como exame de imagem inicial a ultrassonografia (US) abdominal, que possibilita a diferenciação do tipo de icterícia obstrutiva (coledocolitíase ou neoplasia pancreática) e também a indicação da característica da massa: sólida ou cística.⁵ Além disso, fornece informações representativas de doença neoplásica avançada, tais como nódulos hepáticos, linfadenomegalias, ascite e trombose venosa mesentérico-porta.⁴ A etapa seguinte é a realização de tomografia computadorizada (TC) de abdome com uso de contraste intravenoso. Esse exame é fundamental para estadiamento e avaliação dos critérios de ressecabilidade, os quais são abordados no tópico Tratamento. Geralmente as lesões neoplásicas apresentam-se como massas hipodensas com bordos irregulares, podendo haver necrose central.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é indicada principalmente para os pacientes com icterícia obstrutiva sem massas identificadas na TC. O sinal do duplo ducto (dilatação dos ductos colédoco e pancreático com estenose abrupta) é característico das doenças neoplásicas.^{4,5} A US endoscópica (ecoendoscopia)

é útil para verificação de pequenos tumores não visualizados na TC de abdome.²

■ Biópsia

A biópsia pode ser guiada por TC, por ecoendoscopia ou durante CPER. A função da biópsia é questionada nos casos de doença potencialmente ressecável devido a relatos de disseminação tumoral no trajeto da agulha.⁵ Já nos pacientes com doença irressecável, a biópsia apresenta extremo valor, pois possibilita a definição do tipo histológico da lesão e do consequente esquema quimioterápico.

Estadiamento

O estadiamento mais utilizado na atualidade é o da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que leva em consideração a classificação TNM (Quadro 63.1 e Tab. 63.2). Os tumores T1 e T2 ocorrem no pâncreas e são ressecáveis. Os tumores T3 são potencialmente ressecáveis, pois não envolvem nem o tronco celíaco, nem a artéria mesentérica superior. Os tumores T4 são localmente avançados e, por isso, irressecáveis. As lesões N1 apresentam linfonodos metastáticos. As metástases à distância mais comuns são verificadas no fígado, na cavidade peritoneal e nos pulmões.⁹

TRATAMENTO

■ Tratamento curativo

Cirúrgico

O tratamento cirúrgico é o único com potencial curativo. Infelizmente, apenas uma minoria dos pacientes é passível de cura cirúrgica, uma vez que a grande maioria apresenta critérios radiológicos de irressecabilidade: metástases, envolvimento da artéria mesentérica superior ou do tronco celíaco, comprometimento da veia mesentérica superior ou da veia porta ou comprometimento da aorta ou da veia cava inferior.²

O estadiamento final é realizado por meio de laparoscopia (em casos selecionados) ou durante laparotomia, em que os linfonodos hepáticos e os locais (peripancreáticos) são biopsiados. Caso haja confirmação de neoplasia nesses linfonodos, a cirurgia com intenção curativa não pode mais ser indicada.

O procedimento de escolha é a duodenopancreatectomia, também denominada cirurgia de Whipple (Fig. 63.3), na qual são ressecados a porção cefálica do pâncreas, o colédoco com vesícula biliar, o antro gástrico, o duodeno e alguns centímetros do jejuno proximal. Alguns centros aplicam a cirurgia de Whipple modificada, na qual o piloro é preservado. Os dois procedimentos apresentam taxas

QUADRO 63.1 Classificação TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) para câncer de pâncreas

Tumor primário (T)	
TX:	Tumor primário que não pode ser acessado
T0:	Sem evidência de tumor primário
Tis:	Carcinoma <i>in situ</i>
T1:	Tumor limitado ao pâncreas com menos de 2 cm de diâmetro
T2:	Tumor limitado ao pâncreas com mais de 2 cm de diâmetro
T3:	Tumor que se estende além do pâncreas, mas sem envolvimento do plexo celíaco ou da artéria mesentérica superior
T4:	Tumor que invade plexo celíaco ou artéria mesentérica superior (irressecável)
Linfonodos regionais (N)	
NX:	Linfonodos regionais que não podem ser acessados
N0:	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1:	Metástases em linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
MX:	Metástases à distância que não podem ser acessadas
M0:	Ausência de metástases à distância
M1:	Metástases à distância

Fonte: Adaptado de Greene e colaboradores.⁹

TABELA 63.2 Estadiamento por grupos (AJCC)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Qualquer N	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptada de Greene e colaboradores.⁹

de sobrevida e de morbidade semelhantes, sendo que a última é tecnicamente mais fácil, embora esteja associada a uma maior incidência de gastroparesia.⁵

A cirurgia de Whipple é um procedimento que acarreta altas taxas de morbimortalidade aos pacientes. As principais complicações são deiscências anastomóticas, abscesso intra-abdominal e fístulas pancreática e biliar. Quando realizada em centros especializados, a taxa de mortalidade operatória é no máximo de 5%.⁶

Quimiorradioterapia

Terapia adjuvante ■ A quimioterapia (Tab. 63.3), com ou sem radioterapia, apresenta um potencial benefício na so-

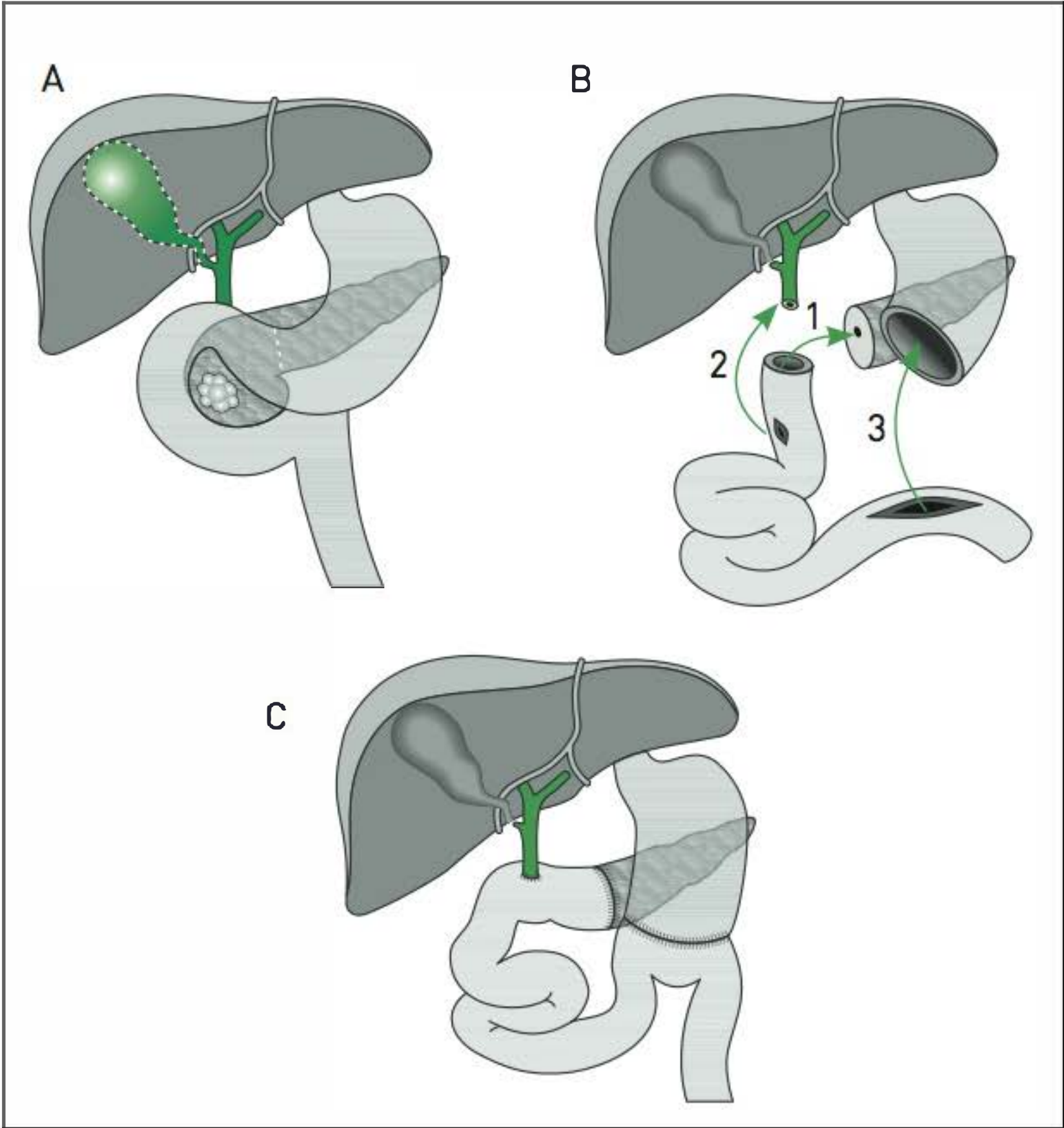


FIGURA 63.3

Duodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple). (A) Relações anatômicas pré-operatórias que evidenciam um tumor na cabeça do pâncreas. As linhas pontilhadas determinam o nível de ressecção da cirurgia de Whipple clássica (não modificada). (B) Foram ressecados estômago distal, duodeno, cabeça do pâncreas, colédoco terminal e vesícula biliar. Anastomose pancreatojejunal (1), anastomose biliodigestiva (2) e anastomose gastrojejunal (3). (C) Resultado final da cirurgia. Fonte: Modificada de Reber.¹⁰

brevida de pacientes inicialmente submetidos à ressecção cirurgia com intenção curativa. Contudo, não existe consenso acerca do melhor agente quimioterápico a ser utilizado. A realização de radioterapia junto com quimioterapia também continua sendo uma questão muito debatida. Nos Estados Unidos, é comum o uso de quimioterapia (5-FU) e radioterapia como terapia adjuvante. Entretanto, na Europa e em outras partes do mundo, a terapia é mais comumente composta apenas de 5-FU sem radioterapia.

Tratamento paliativo

Cirúrgico

A maioria dos casos, nesse grupo, é de pacientes que realizaram a laparotomia com intenção curativa, mas que apresentaram indícios de doença avançada no transoperatório.⁵ Os principais sintomas que justificam uma intervenção cirúrgica são obstrução duodenal, obstrução biliar, hemorragia e dor.² A cirurgia proporciona derivação biliodigestiva, derivação gástrica, biópsia pancreática e

alcoolização do plexo celíaco.⁴ Em uma revisão sistemática, Yan e colaboradores¹¹ observam que, para pacientes com doença irresssecável, a alcoolização do plexo celíaco está associada à melhora da dor e à redução das doses de opioides, além de melhora da constipação relacionada ao uso crônico de opioides. A obstrução da via biliar também pode ser resolvida com colocação de *stent* por via endoscópica, mas esse procedimento é restrito aos pacientes com baixa sobrevida, considerando o alto índice de obstrução da prótese com o passar dos meses.² Até o momento, não há evidências de que a derivação gástrica em pacientes assintomáticos seja benéfica, com exceção de casos nos quais a doença é irresssecável durante laparotomia.¹²

Quimiorradioterapia

O erlotinibe, em combinação com a gencitabina, é indicado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de pâncreas localmente avançado, irresssecável ou metastático (Tab. 63.3).

O Leucovorin® é uma forma de ácido fólico derivada do tetra-hidrofolato. Pode ser utilizado para potencializar o efeito do 5-FU, como comentado na Tabela 63.3. Pode ser utilizado também para reverter a mielossupressão causada pelo metotrexato. O Leucovorin® é uma forma de ácido fólico que não depende da di-hidrofostato redutase para sua ativação.

CASO CLÍNICO COMENTADO

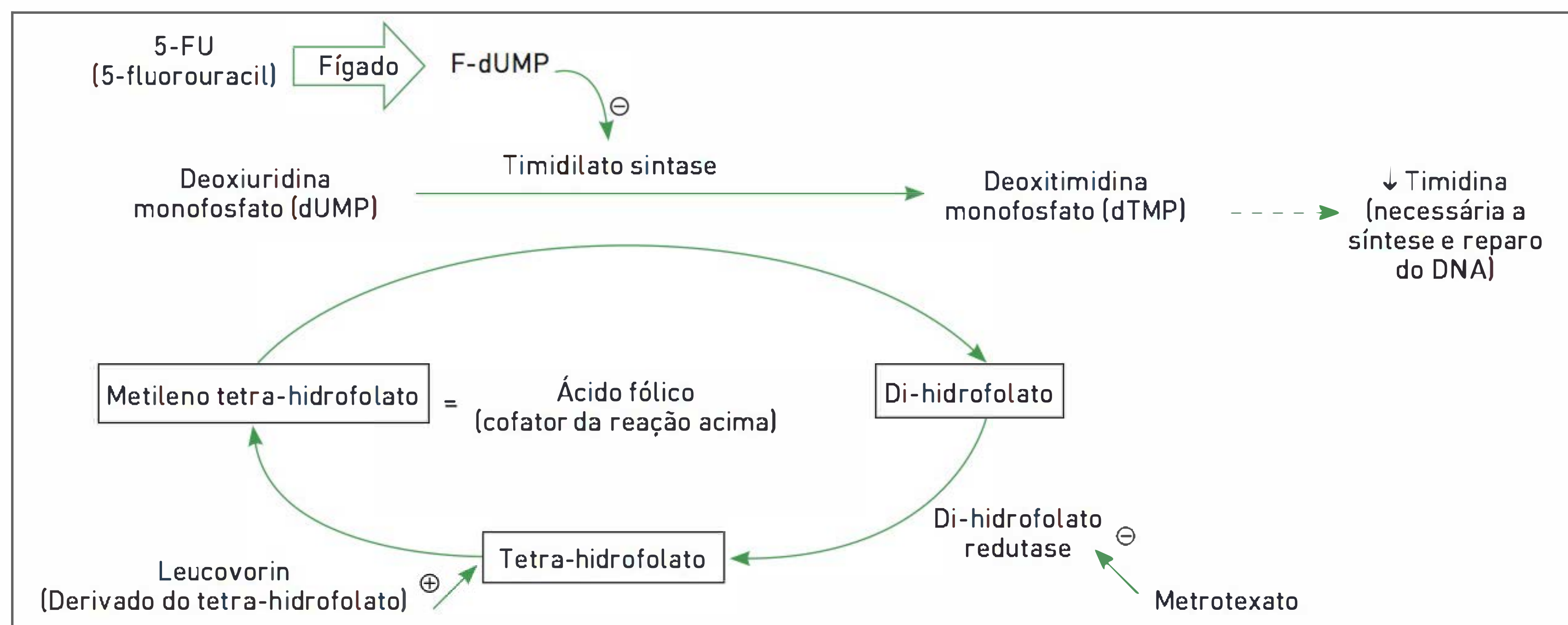
Na tentativa de descomprimir a via biliar, a paciente foi submetida à CPER, que evidenciou massa tumoral invadindo a segunda porção duodenal, de forma a impossibilitar a canalização da papila de Vater e a posterior colocação de prótese. No dia seguinte, a paciente desenvolveu um quadro de colangite – febre com calafrios, dor no hipocôndrio direito e icterícia (tríade de Charcot). Considerando a impossibilidade de descomprimir a via biliar por via duodenal, optou-se por drenagem percutânea, associada ao uso de antibióticos IV. A paciente apresentou melhora do quadro infeccioso, mas, em poucos dias, teve episódios de vômitos significativos, decorrentes de invasão duodenal. Após longa discussão com a paciente e familiares, escolheu-se realizar laparotomia para proceder à anastomose biliodigestiva e à gastrenteroanastomose. Durante a laparotomia, foram verificadas ascite volumosa e grande massa pancreática aderida ao tronco celíaco e à artéria mesentérica superior. A paciente faleceu 30 dias após a cirurgia. O exame anatomopatológico evidenciou adenocarcinoma ductal de pâncreas.

Entre os fatores de risco estudados anteriormente, a paciente apresentava apenas a pele negra. A sua faixa etária não era a mais comum, e sua sintomatologia inicial (dor lombar, inapetência e perda ponderal) poderia estar relacionada a outras doenças. O fato de ter manifestado inicialmente icterícia na evolução clínica indica crescimen-

TABELA 63.3 Quimioterápicos utilizados para casos de adenocarcinoma de pâncreas

Quimioterápico/Classe	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Fluorouracil (5-FU)/Antimetabólito	<ul style="list-style-type: none">– Pró-droga análoga da uracila (base pirimídica)– Transformada em um nucleotídeo (F-dUMP) no fígado– O nucleotídeo F-dUMP (droga ativada) forma uma ponte estável entre o ácido fólico e a timidilato sintase, diminuindo, dessa forma, a produção de timidina necessária para a síntese de DNA– Leucovorin® (Folinato de Cálcio) é uma forma exógena de ácido fólico que aumenta a formação e a estabilidade da ponte anteriormente citada (F-dUMP-timidilato sintase)– Ver Figura 63.4	<ul style="list-style-type: none">Mielossupressão (revertida pelo uso de leucovorin, ao contrário da causada pelo metotrexato, um outro antimetabólito)FotossensibilidadeMucosite e estomatiteNáusea, vômitos e diarreiaSíndrome mão-péHepatotoxicidade
Gencitabina/Antimetabólito	<ul style="list-style-type: none">– Impede a síntese de DNA através da inibição de DNA polimerase e ribonucleotídeo redutase– Atinge uma concentração intracelular aproximadamente 20 vezes maior do que a do Ara-C, um outro antimetabólito importante (utilizado em neoplasias hematológicas)	<ul style="list-style-type: none">MielossupressãoTrombocitopenia isoladaMucosite e estomatiteHepatotoxicidadeProteinúriaHematúria
Erlotinibe/inibidor do receptor HER1/EGFR	<ul style="list-style-type: none">– Inibidor da fosforilação intracelular do receptor HER1/EGFR. O receptor HER1/EGFR é expresso na superfície celular de células normais e de células cancerosas– Ao inibir o receptor do fator de crescimento endotelial, o erlotinibe inibe também a proliferação celular, induzindo a apoptose	<ul style="list-style-type: none">Erupção cutâneaDiarreia

Ara-C, Arabinofuranosyl cytidine

**FIGURA 63.4**

Mecanismo de ação dos antimetabólitos 5-fluorouracil e metrotexato e do Leucovorin®.

Fonte: Adaptada de Le e colaboradores.¹³

to tumoral significativo, com progressão do corpo para a cabeça do pâncreas. Como na maioria dos casos de tumores de corpo pancreático, o diagnóstico foi tardio, impossibilitando tratamento curativo. Entre os tratamentos paliativos, a paciente optou pela cirurgia, pois era a única chance de restabelecer a via oral, o que permitiria uma recuperação do seu estado nutricional para ser submetida a tratamento quimioterápico com erlotinibe associado à gencitabina.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin*. 2007;57(1):43-66.
2. Cardenes HR, Chiorean EG, Dewitt J, Schmidt M, Loehrer P. Locally advanced pancreatic cancer: current therapeutic approach. *Oncologist*. 2006;11(6):612-23.
3. del Castillo CF. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer [Internet]. Waltham: UpToDate; 2012 [capturado em 5 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer>. Acesso restrito.
4. Costa MSB, Osvaldt AB, Rohde L. Carcinoma do pâncreas e outras neoplasias periampulares. In: Rohde L, editor. *Rotinas em cirurgia digestiva*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 401-7.
5. Steer ML. Exocrine pancreas. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston text book of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 1667-78.
6. Doherty GM, Way LW. Pancreas. In: Doherty GM, editor. *Current surgical diagnosis and treatment*. 12th ed. New York: Lange; 2006. p.620-3.
7. Ross MH, Pawlina W., Larnash TA. *Atlas de histologia descritiva*. Porto Alegre: Artmed; 2012.
8. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al., editors. *AJCC cancer staging handbook*. 6th ed. New York: Springer; 2002. p. 179-88.
10. Reber HA. Pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): techniques [Internet]. Waltham: UpToDate; 2012 [capturado em 5 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pancreaticoduodenectomy-whipple-procedure-techniques>. Acesso restrito.
11. Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):430-8.
12. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1999;230(3):322-8.
13. Le T, Bhushan V, Tolles J. *FirstAid for the USMLE Step 1* 2011. New York: McGraw-Hill; 2011.

Câncer de pulmão

Gabriel Marques dos Anjos

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 46 anos, trabalhadora rural, sem história de tabagismo, procurou atendimento devido a dispneia progressiva com três meses de evolução e escarro hemoptoico que iniciou há duas semanas. Ao realizar exame físico, apresentou emagrecimento e discretos estertores crepitantes bilaterais. A partir do raio X de tórax, foi possível verificar diversas opacidades de menos de 1 cm em ambos os pulmões.

A avaliação diagnóstica com citologia de escarro foi negativa, tendo-se realizado biópsia transtórácica com agulha de nódulo periférico que identificou adenocarcinoma de pulmão. As tomografias para estadiamento evidenciaram lesões anteriores e lesão metastática na suprarrenal esquerda. Com o diagnóstico final de adenocarcinoma de pulmão de estágio IV, foi iniciado tratamento quimioterápico paliativo.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pulmão é considerado a neoplasia maligna mais comum, apresentando aumento progressivo de sua incidência mundial nos últimos anos. Foi o câncer que mais afetou indivíduos no Brasil, sendo responsável por 14.715 óbitos no ano 2000. Está associado ao tabagismo em 90% dos casos.

O Quadro 64.1 mostra os tipos histológicos de carcinoma brônquico encontrados em um estudo realizado no Sul do Brasil.

FATORES DE RISCO

O tabagismo é, sem dúvida, o principal fator de risco associado ao desenvolvimento do câncer de pulmão. Outros fatores de risco reconhecidos são agentes químicos, como arsênico, asbesto, berílio, cádmio, cloreto de vinil e cromo, baixa ingestão de frutas e verduras, doença pulmonar obstrutiva crônica, fatores genéticos e história familiar de câncer de pulmão.

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas variam conforme a localização do tumor. Os tumores centrais podem apresentar manifestações

QUADRO 64.1 Tipos histológicos de 2877 casos de carcinoma brônquico

Tipo histológico	Número de casos	%
Carcinoma escamoso	1.162	40,4
Adenocarcinoma	1.073	37,3
Carcinoma de pequenas células	281	9,8
Carcinoma de grandes células	118	4,1
Carcinoma não de pequenas células	150	5,2
Tipo não determinado	93	3,2
TOTAL	2.877	100,0

Fonte: Pavilhão Pereira Filho, Porto Alegre, 1990-2006.

como tosse, sibilos, estridor, hemoptise e pneumonia. Já os tumores de localização periférica são geralmente oligossintomáticos, causando dor somente quando invadem a parede torácica (Tab. 64.1).

O tumor com apresentação no ápice pulmonar em geral compromete as raízes nervosas de C8-T1, causando

TABELA 64.1 Frequência de sinais e sintomas em pacientes com câncer de pulmão

Sinais e sintomas	Frequência (%)
Tosse	8-75
Perda de peso	0-68
Dispneia	3-60
Dor torácica	20-49
Hemoptise	6-35
Dor óssea	6-25
Baqueteamento digital	0-20
Febre	0-20
Fraqueza	0-10
Obstrução da veia cava superior	0-4
Disfagia	0-2
Estridor e sibilos	0-2

a síndrome de Pancoast, que se caracteriza por dor no ombro com irradiação para o membro superior do mesmo lado.

Embora muitos pacientes apresentem sintomas secundários ao comprometimento local pelo tumor, a apresentação pode ocorrer por meio de sintomas denominados paraneoplásicos, geralmente de natureza endócrina ou neurológica.

Hipercalcemia. A hipercalcemia é o achado mais frequente dos distúrbios paraneoplásicos. Ocorre em cerca de 20% dos casos, estando mais associada à histologia escamosa. Acredita-se ser causada por secreção de peptídeo análogo ao paratormônio.

Hiponatremia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Caracterizam-se por hiponatremia refratária em paciente euvolêmico. Essas manifestações ocorrem em 15% dos casos de CPPC.

Produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico. Com quadro agudo, em geral apresenta alterações bioquímicas, como hipocaliemia, hiperglicemia e hipertensão em vez de síndrome de Cushing. Pode ocorrer em até 5% dos casos de CPPC.

Síndromes paraneoplásicas neurológicas. Esse é um grupo heterogêneo de síndromes neurológicas, sendo as mais comuns a síndrome de Eaton-Lambert, encefalite paraneoplásica, neuropatia sensorio-motora e degeneração cerebelar.

CLASSIFICAÇÃO

Do ponto de vista histológico, podemos classificar os tumores de pulmão em quatro grupos principais: escamoso, de pequenas células, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células (Quadro 64.2)

QUADRO 64.2 Classificação histológica dos tumores pulmonares de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)

Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide)

- Papilar
- De células claras
- De pequenas células
- Basaloide

Carcinoma de pequenas células

- Carcinoma de pequenas células combinado

Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma, subtipo misto
- Adenocarcinoma acinar
- Adenocarcinoma papilar
- Carcinoma bronquioloalveolar
 - Não mucinoso
 - Mucinoso
 - Misto não mucinoso e mucinoso ou indeterminado
- Adenocarcinoma sólido com produção de mucina
- Variantes
 - Adenocarcinoma fetal
 - Carcinoma mucinoso ("coloide")
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma de células em anel de sinete
 - Adenocarcinoma de células claras

Carcinoma de grandes células

- Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- Carcinoma neuroendócrino de grandes células combinado
- Carcinoma basaloide
- Carcinoma linfopitelioma-símile
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma de grades células com fenótipo rabdoide

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma sarcomatoide

- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinoma de células gigantes
- Carcinossarcoma
- Blastoma pulmonar

Tumor carcinoide

- Típico
- Atípico

Tumores do tipo glândula salivar

- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide-cístico
- Carcinoma epitelial-mioepitelial

Fonte: Travis e colaboradores.¹

Nas Figuras 64.1, 64.2, 64.3 e 64.4 podemos observar Raio X de tórax e tomografia computadorizada de tórax com tumores pulmonares de diferentes tipos.

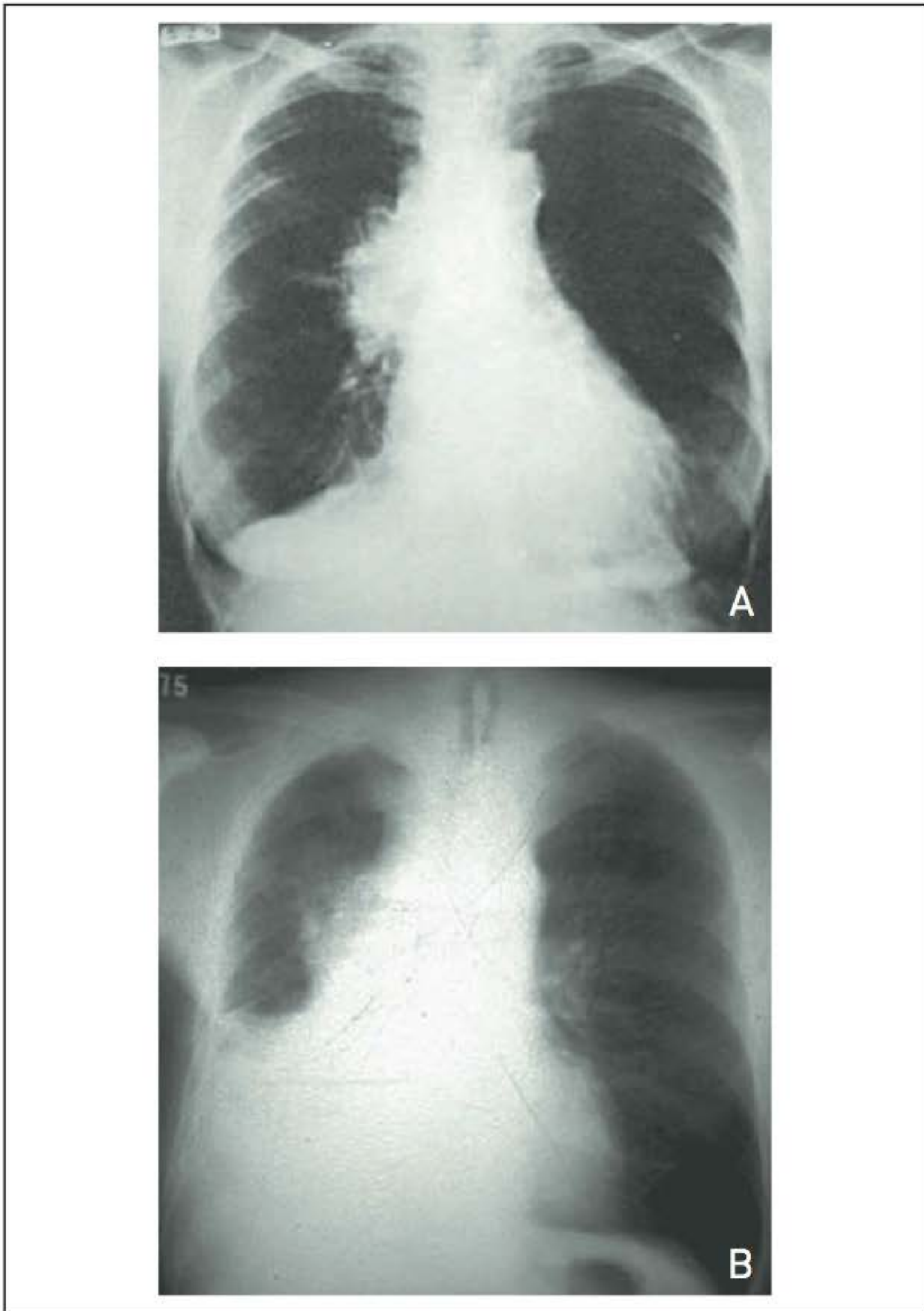


FIGURA 64.1

Carcinomas brônquicos centrais. (A) De tipo escamoso, na região hilar do pulmão direito. (B) De tipo de pequenas células, determinando atelectasia dos lobos inferior e médio à direita e com volumosas adenopatias mediastinais.

PATOGÊNESE

Apesar das diversas descobertas moleculares nos últimos anos, ainda se sabe pouco sobre o desenvolvimento de lesões neoplásicas pulmonares.

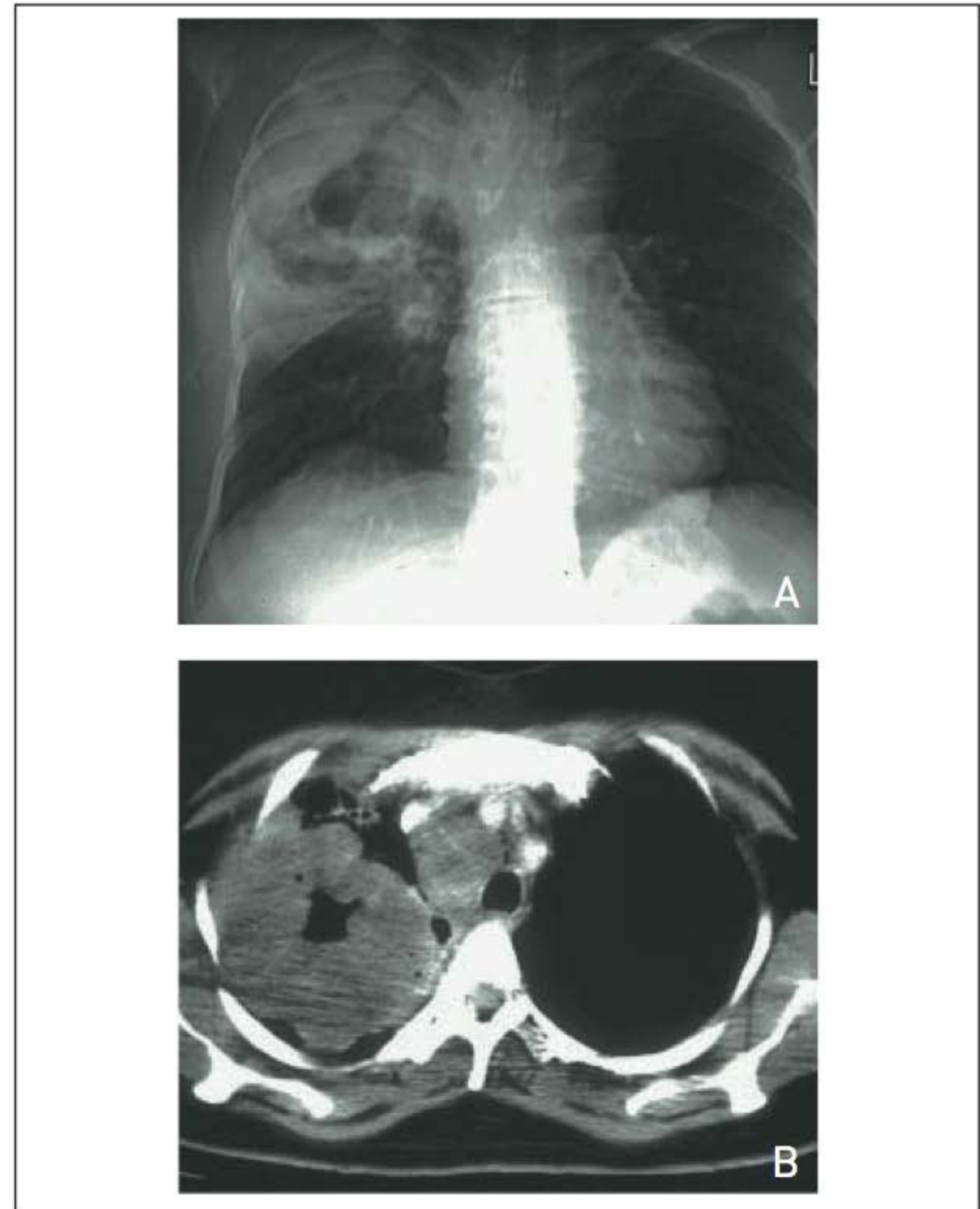


FIGURA 64.3

Carcinoma de tipo escamoso, escavado, em lobo superior do pulmão direito, com paredes espessas e irregulares, e adenomegalias paratraqueais do mesmo lado. (A) Raio X (B) Tomografia computadorizada.

Fonte: Moreira e colaboradores.²

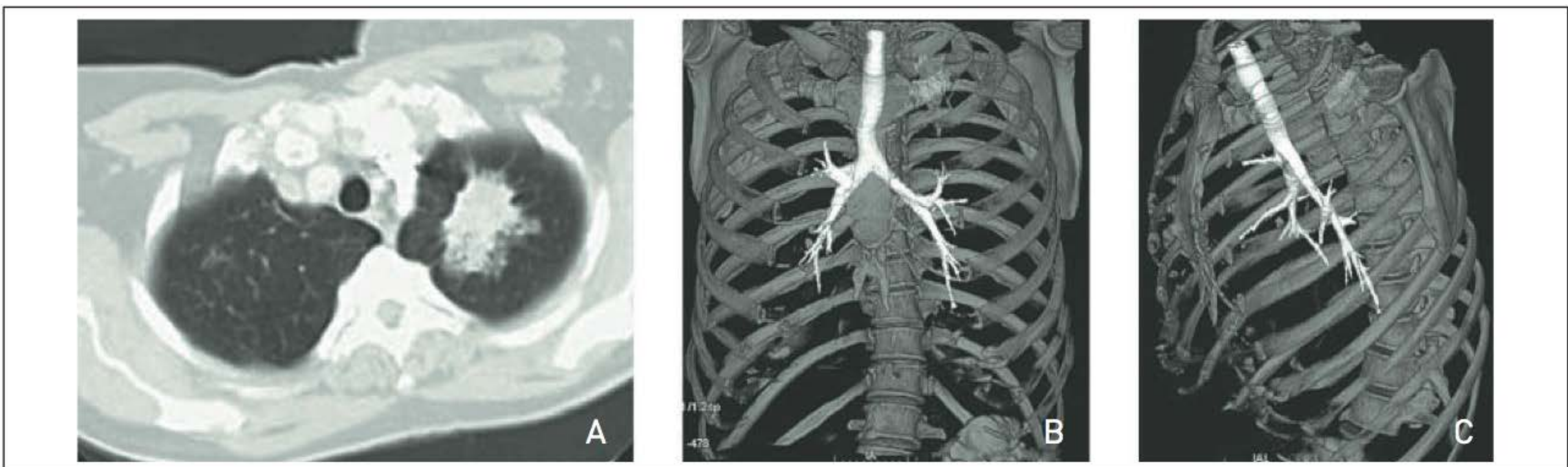


FIGURA 64.2

(A) Aspecto tomográfico: tumor periférico (adenocarcinoma) no lobo superior do pulmão esquerdo. Massa grosseiramente circunscrita, bossелеada, com halo de infiltração periférica. (B) e (C) Reconstrução: situação do tumor dentro da caixa torácica. Fonte: Moreira e colaboradores.³

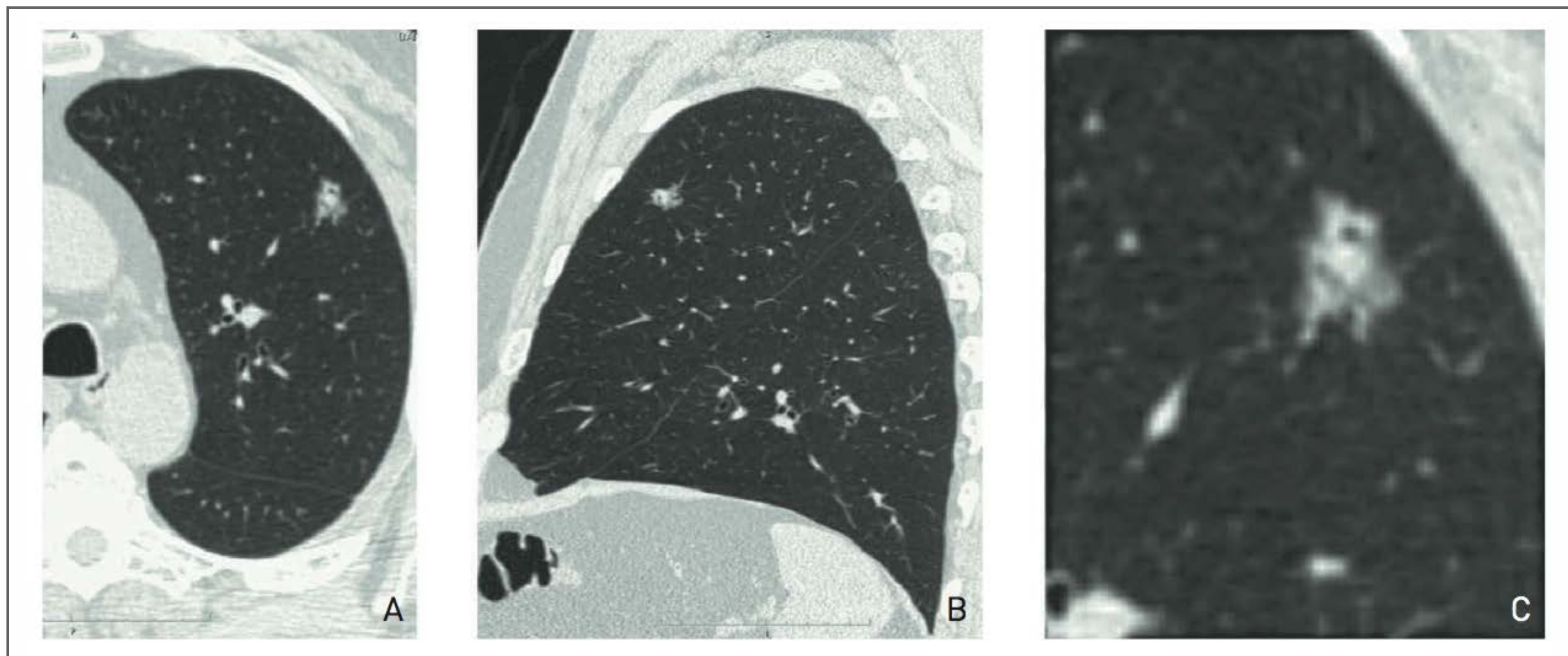


FIGURA 64.4

Nódulo solitário de pulmão (adenocarcinoma). (A) Tomografia computadorizada com reconstrução axial; (B) Tomografia computadorizada de tórax com reconstrução sagital; (C) Tomografia computadorizada focada no nódulo que tem áreas de broncograma aéreo no seu interior.

Fonte: Moreira e colaboradores.³

Acredita-se que o câncer de pulmão desenvolva-se a partir de lesões pré-malignas, sendo três as principais:

- Displasia escamosa e carcinoma *in situ*;
- Hiperplasia adenomatosa atípica;
- Hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares difusas.

Muitas alterações genéticas estão associadas a neoplasias pulmonares. As mais comuns são a hiperexpressão do oncogene *myc* no CBPPC e CBPNPC, além da ativação do oncogene *K-ras*, principalmente no subtipo adenocarcinoma.

Na maioria dos casos, são verificadas anormalidades no gene *p53* e em um gene supressor tumoral no cromossomo 3p.

Recentemente, anormalidades na cascata associadas ao receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) foram identificadas, motivando o desenvolvimento de drogas para a inibição dessa via.

A ativação do receptor cursa com sua autofosforilação, induzindo uma cascata de eventos que resulta na proliferação celular, na inibição da apoptose, na angiogênese, na invasão e no crescimento celular. As drogas que inibem essa via são os inibidores de tirosina quinase, como gefitinibe e erlotinibe, causando apoptose e regressão tumoral.

■ Desenvolvimento do carcinoma escamoso

Acredita-se que as anormalidades genéticas ocorram em sequência, iniciando no tecido histologicamente

normal e com frequência progressiva à medida que as alterações histológicas aumentam (Fig. 64.5). Além disso, as mutações tendem a seguir uma sequência com a perda progressiva de alelos no cromossomo 3p e 9p21. Alterações mais tardias incluem 8p21-23, inativação de 3p14 e TP53.

Outra alteração inicial é a hiperexpressão de receptores do fator de crescimento endotelial vascular de forma progressiva, acompanhando o grau de malignidade das lesões.

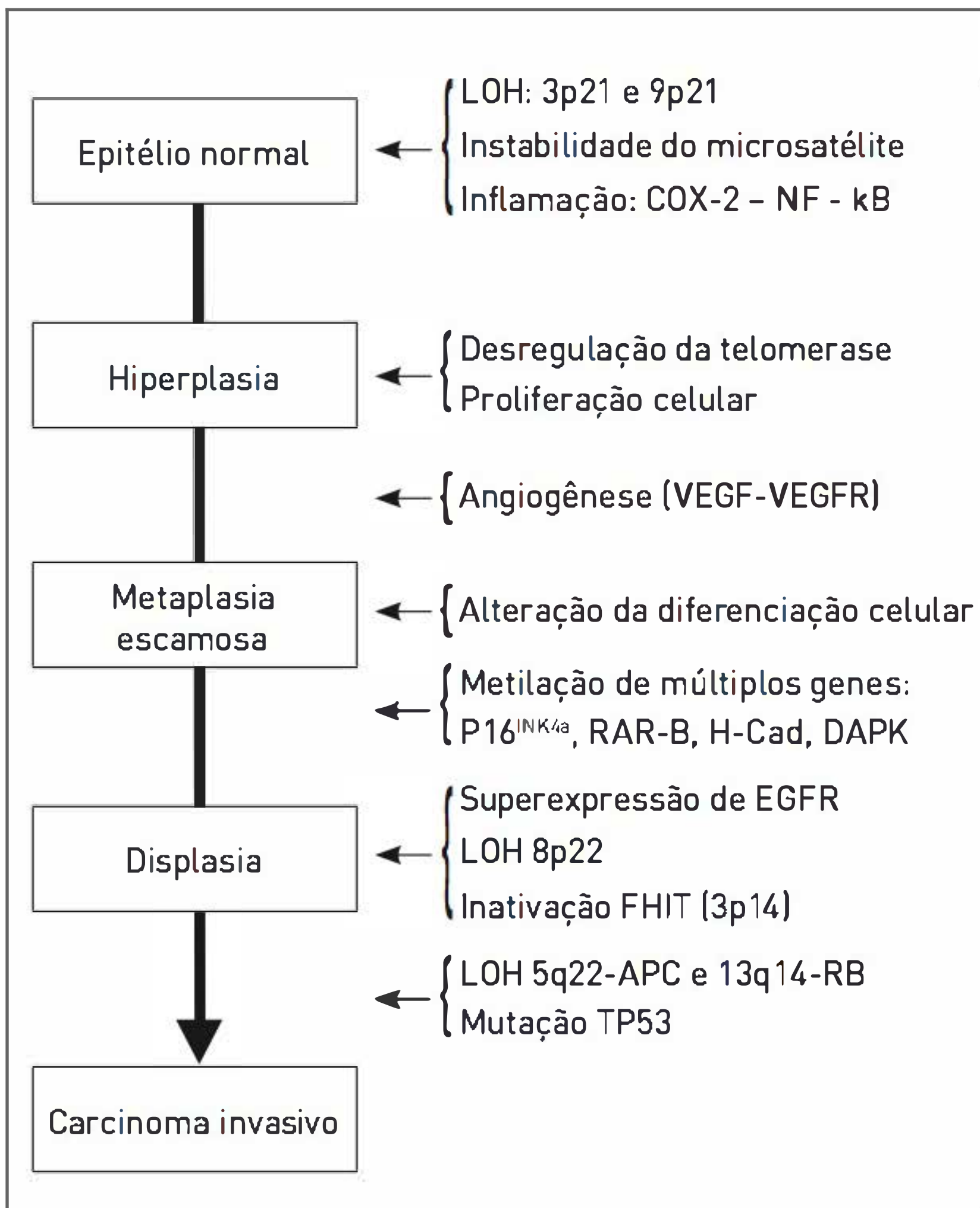
No exame citopatológico apresentado na Figura 64.6, evidencia-se a presença de carcinoma escamoso.

■ Desenvolvimento do adenocarcinoma

Muitas alterações moleculares que ocorrem em casos de hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) também são observadas nos casos de adenocarcinoma (Fig. 64.7) e reforçam o caráter pré-neoplásico dessa lesão. A mais importante delas é a ocorrência de mutações no gene *K-ras*. Outras alterações relevantes são a hiperexpressão da ciclina D1, *p53*, inativação de *LKB1* e alteração funcional das telomerasas.

Duas vias foram identificadas na gênese dos adenocarcinomas, uma relacionada ao desenvolvimento neoplásico em fumantes e outra em não fumantes, como pode ser verificado na Figura 64.8.

A tomografia computadorizada de tórax e o exame de escarro evidenciando adenocarcinoma podem ser vistos na Figura 64.9.

**FIGURA 64.5**

Patogênese molecular do carcinoma de pulmão de células escamosas. Foram reconhecidas várias anormalidades moleculares sequenciais na patogênese de múltiplas fases do carcinoma de células escamosas do pulmão, que foram detectadas em indivíduos de alto risco.

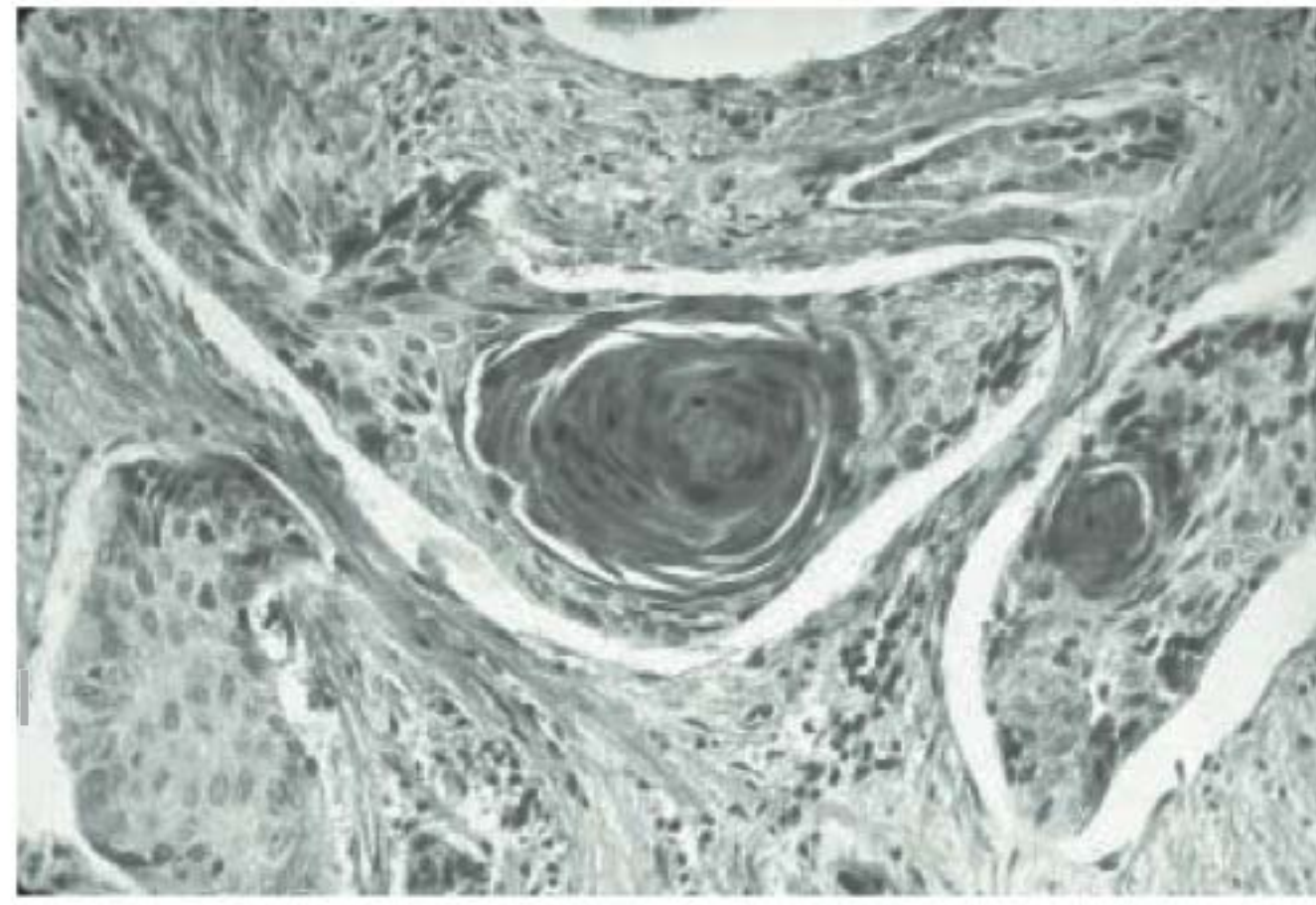
Desenvolvimento de carcinoma de pequenas células

Não foi identificada lesão pré-maligna associada ao desenvolvimento do carcinoma de pequenas células. Esse fato sugere que o carcinoma de pequenas células pode desenvolver-se diretamente a partir de tecido histológico normal, sem passar por uma sequência complexa pré-neoplásica.

O exame citopatológico evidenciando carcinoma de pequenas células pode ser visto na Figura 64.10.

Desenvolvimento de carcinoma de grandes células

O desenvolvimento de carcinoma de grandes células é pouco frequente e não tem bom prognóstico por se desenvolver muito rapidamente. É formado por grandes células poligonais, com núcleos também grandes, nucléolos proeminentes e citoplasma moderadamente abundante (Fig. 64.11)

**FIGURA 64.6**

Exame citopatológico evidenciando carcinoma escamoso. Fonte: Moreira e colaboradores.³

**FIGURA 64.7**

Exame citopatológico evidenciando adenocarcinoma. Fonte: Moreira e colaboradores.³

DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica é voltada para a comprovação histológica da neoplasia e consequentemente para sua diferenciação celular (p. ex., adenocarcinoma ou carcinoma epidermoide) (Fig. 64.12).

TRATAMENTO

O tratamento é definido conforme o estadiamento do tumor:

Estágio I e II (T1-T2, N0, M0). Deve-se realizar ressecção cirúrgica e quimioterapia adjuvante para estágio IB e II. A radioterapia isolada pode ser utilizada se o procedimento cirúrgico for contraindicado.

Estágio IIIA (T1-T3, N1-2, M0). Efetua-se tratamento quimioterápico pré-operatório ou quimioterapia e radioterapia concomitantes como tratamento definitivo.

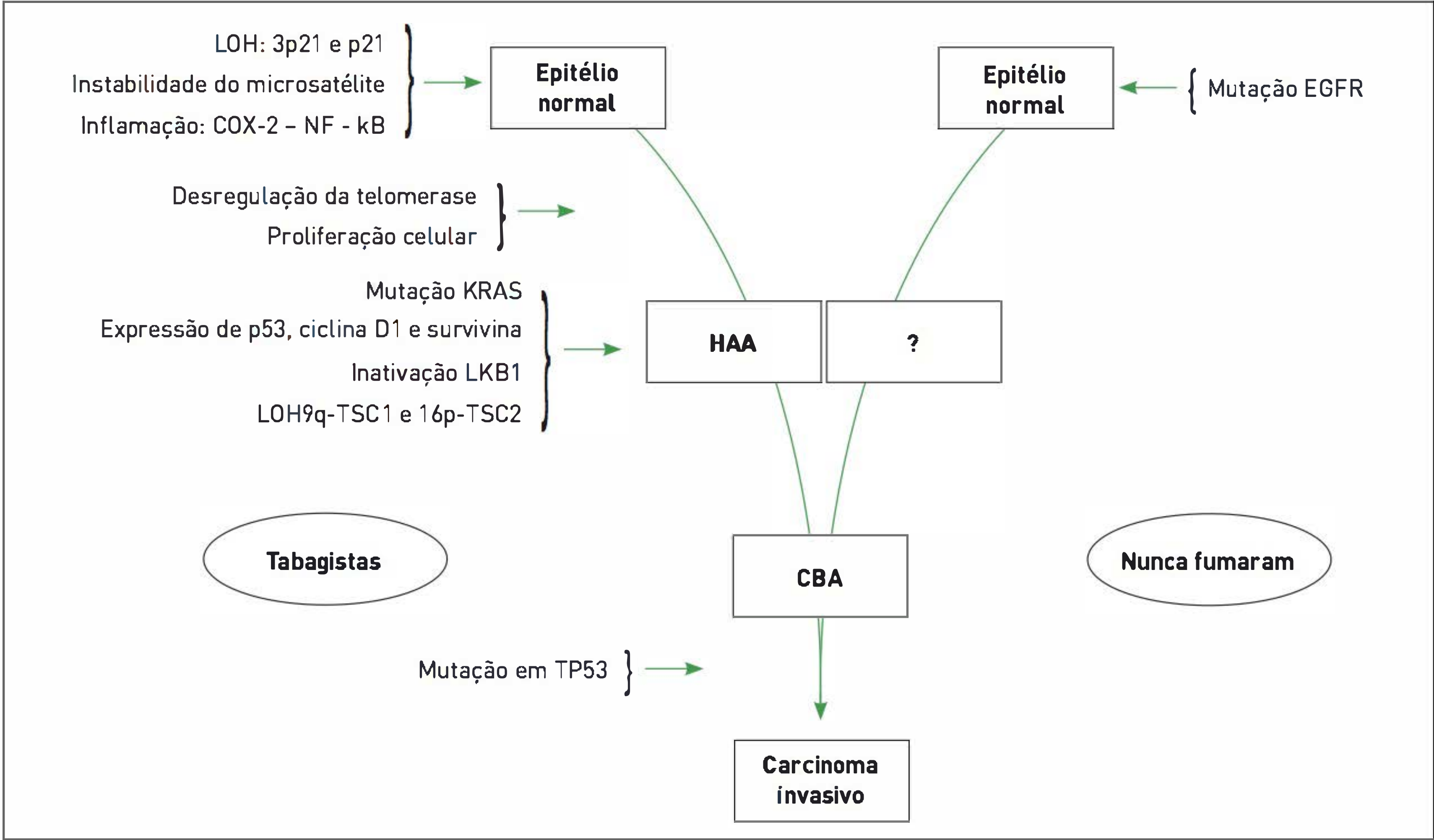


FIGURA 64.8
Patogênese molecular do adenocarcinoma de pulmão. Pelo menos duas vias moleculares foram identificadas no desenvolvimento do adenocarcinoma pulmonar, relacionadas com tabagismo e não-tabagismo.
HAA - hiperplasia adenomatosa at pica; CBA - carcinoma broncoalveolar.

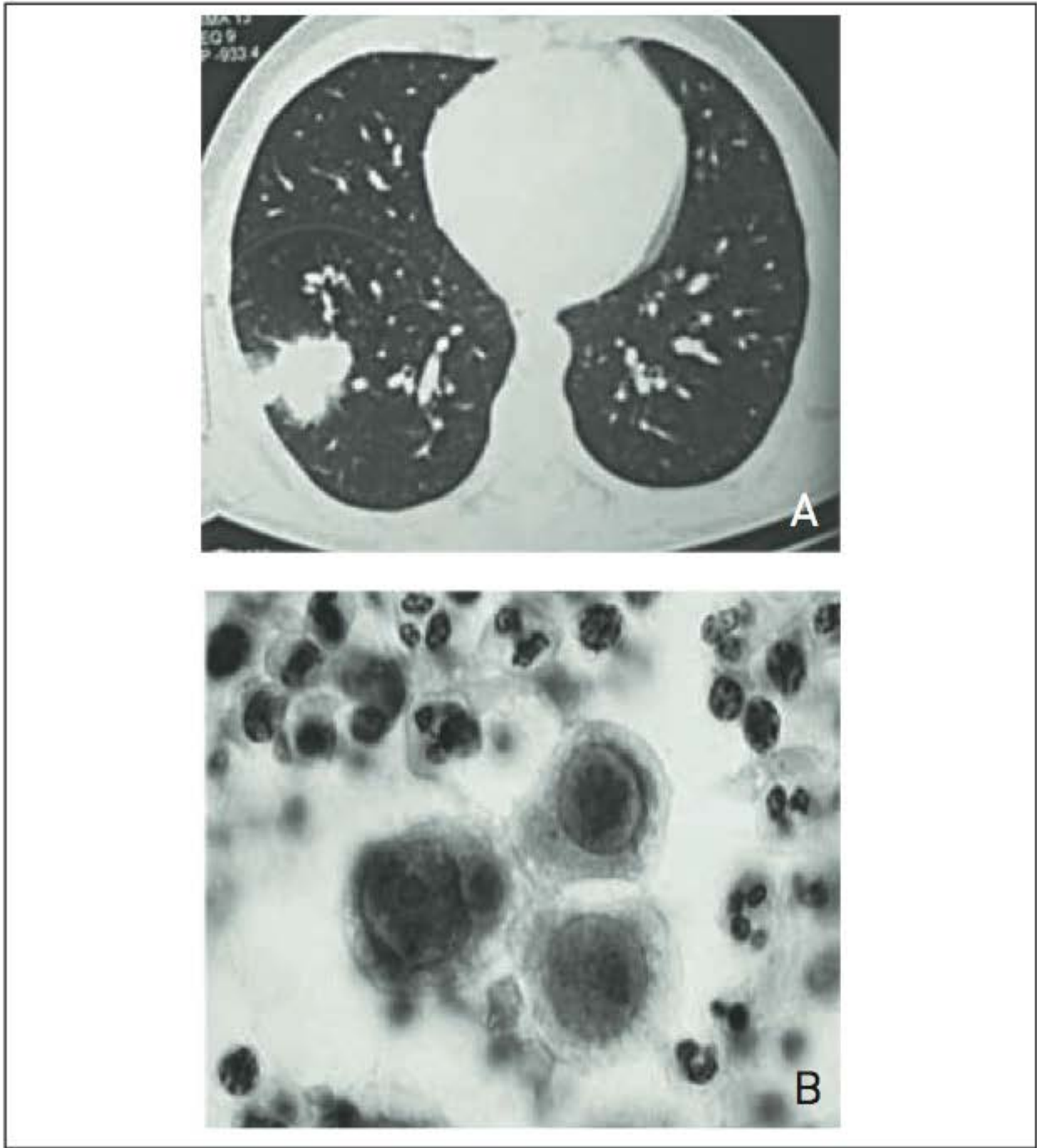


FIGURA 64.9
Tomografia computadorizada e exame citopatológico do escarro, evidenciando adenocarcinoma de padrão acinar.
Fonte: Moreira e colaboradores.²

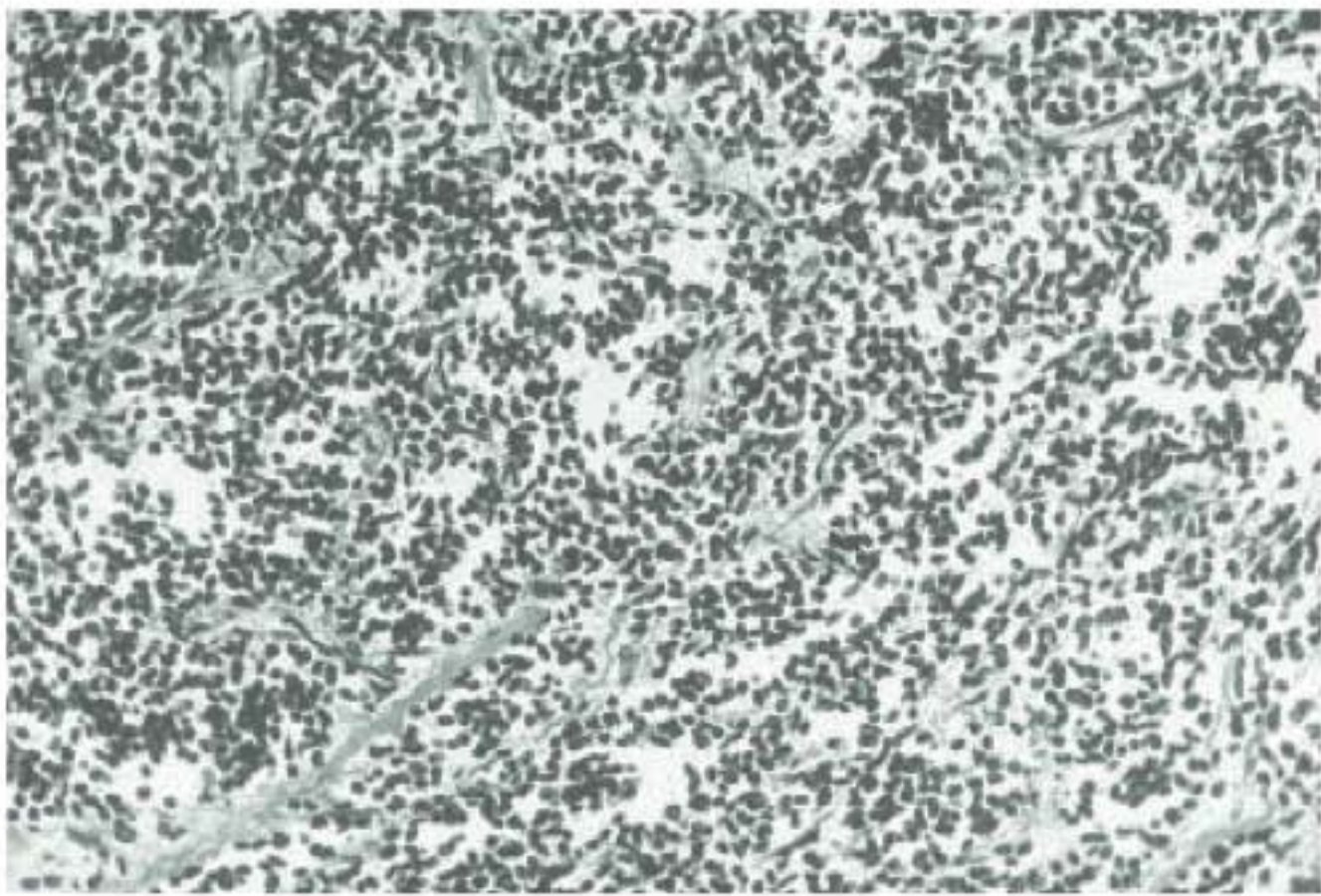


FIGURA 64.10
Carcinoma de pequenas células. Células redondas com núcleos densos, sem nucléolos aparentes. Citoplasma escasso ou não aparente.
Fonte: Moreira e colaboradores.³

Estágio IIIB (T1-3, N3 ou T4 Nqq). Se não há derrame pleural associado, o tratamento consiste em quimioirradia  o. Se existe derrame pleural associado, os pacientes são tratados como EC IV.

Estágio IV (Tqq, Nqq, M1). O tratamento consiste em quimioterapia paliativa.

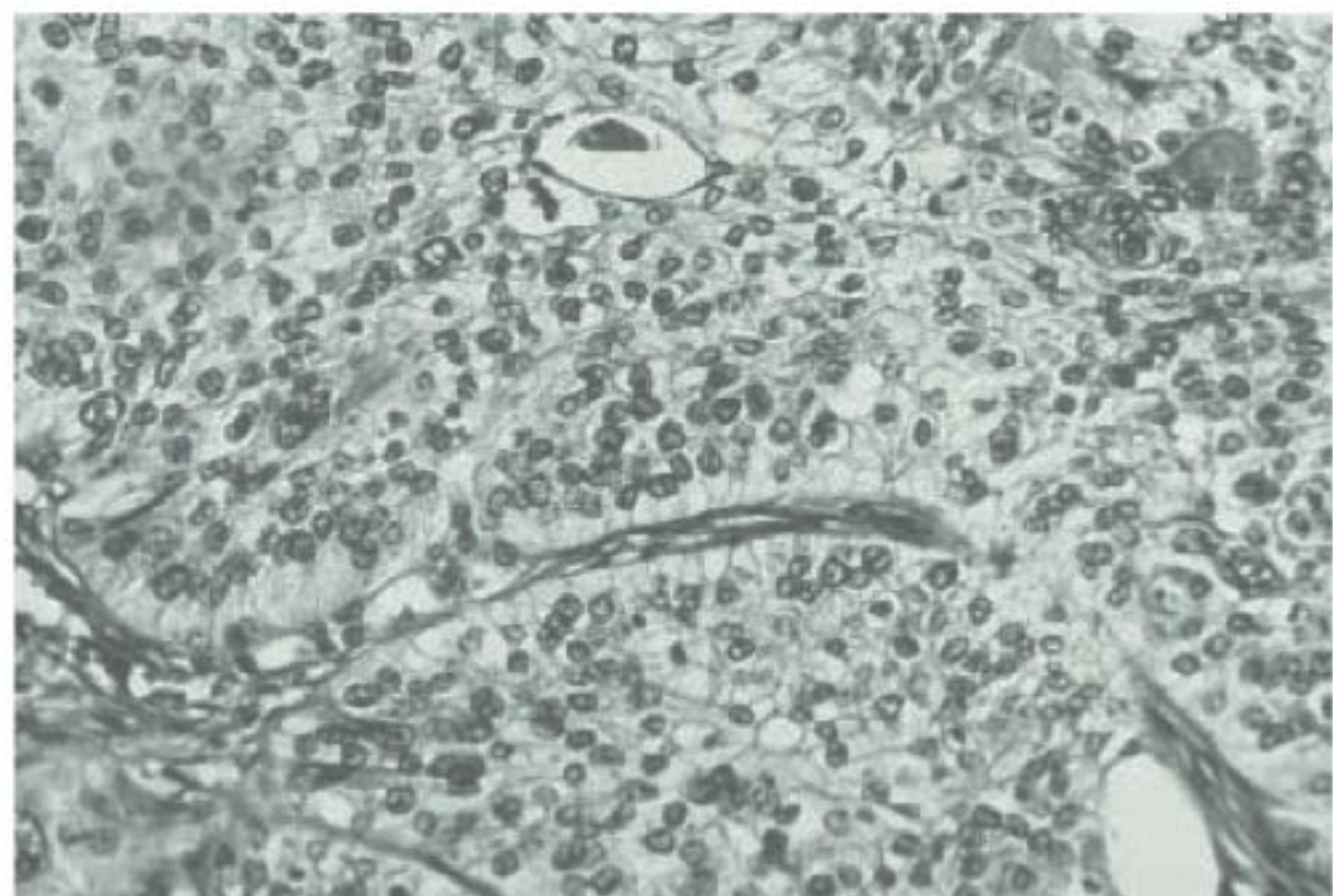


FIGURA 64.11

Exame citopatológico evidenciando carcinoma de grandes células.

Fonte: Moreira e colaboradores.³

As drogas utilizadas no tratamento são as seguintes:

Platinas

As platinas ligam-se de forma covalente ao DNA, causando a desestruturação dele e morte celular por apoptose.

Taxanos

Os taxanos promovem a agregação de tubulina e formam complexos estáveis com os microtúbulos, inibindo sua função normal. Consequentemente, as células não conseguem completar a mitose.

Alcaloides da vinca

A vimblastina é a medicação mais estudada nesse contexto. Age por meio da inibição dos microtúbulos durante a mitose.

Antimetabólitos

Os antimetabólitos atuam por meio da inibição da timidilato sintetase, enzima envolvida na síntese de purina e timidina. Com a produção inibida de ácidos nucleicos, a célula desenvolve apoptose.

Inibidor da tirosina quinase

O inibidor da tirosina quinase age por inibição da fosforilação intracelular da tirosina quinase associada à via hiperativada do EGFR. É uma droga ativa principalmente em portadores de mutação no gene do EGFR.

CASO CLÍNICO COMENTADO

No caso clínico em questão, destaca-se o fato de a paciente não apresentar história de tabagismo (o principal fator de risco). Sabe-se, atualmente, que o desenvolvimento de câncer de pulmão em pacientes não tabagistas parece seguir um processo evolutivo diferente em comparação ao de pacientes que fumam. Além disso, o adenocarcinoma é o subtipo histológico mais frequente em não fumantes. Essa característica é mais evidente em pacientes do sexo feminino e jovens. O principal benefício do tratamento

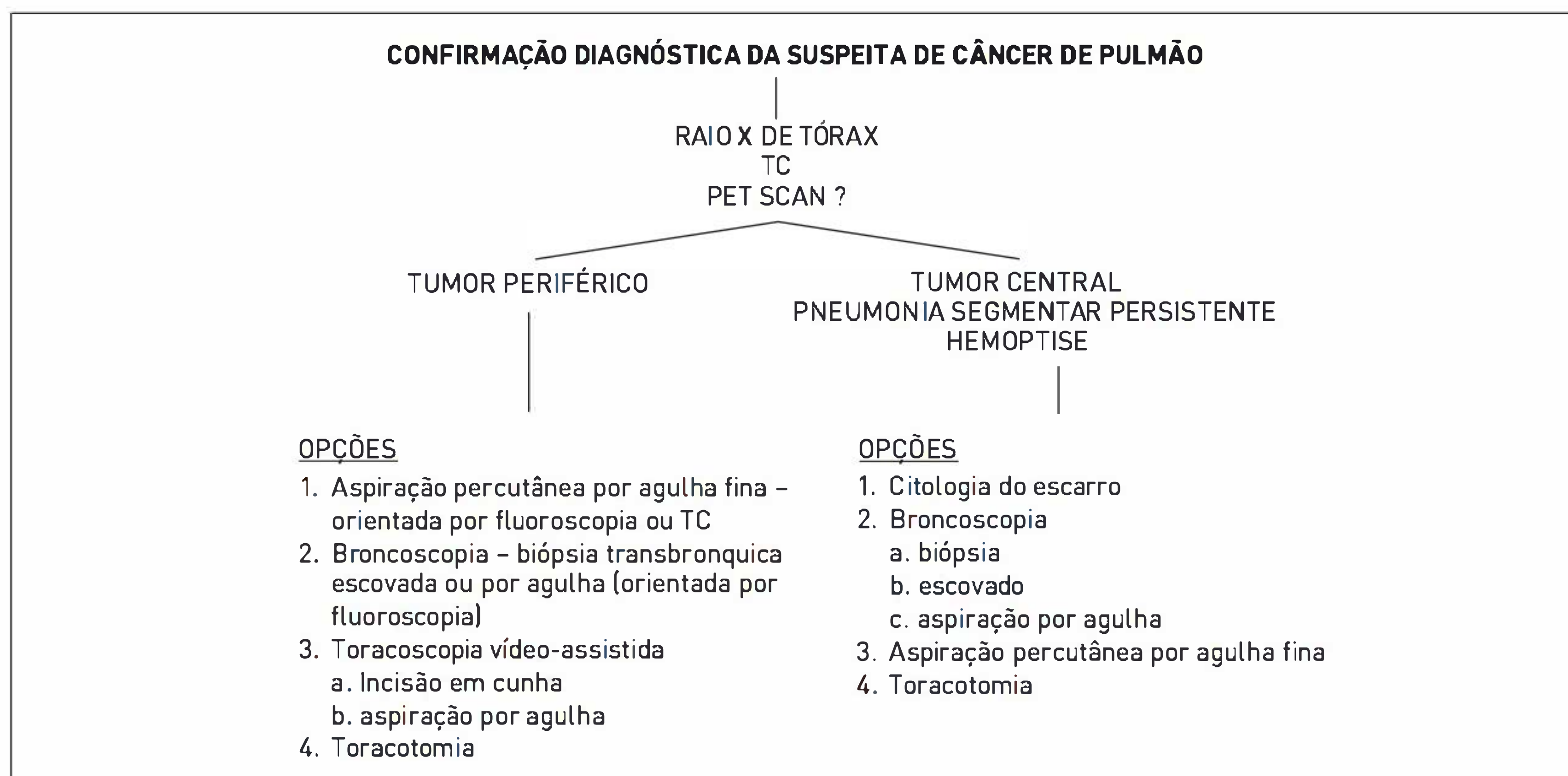


FIGURA 64.12

Esquema indicativo dos procedimentos diagnósticos dependendo da lesão de apresentação.

TC, tomografia computadorizada; PET, tomografia por emissão de prótons.

quimioterápico é o aumento do tempo de sobrevida e a melhora da qualidade de vida, retardando o aparecimento de sintomas significativos, como dispneia e dor. A sobrevida mediana para adenocarcinoma metastático de pulmão atualmente é de cerca de 12 meses.

REFERÊNCIAS

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Pathology and genetics of tumors of the lung. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2004. p. 9-124.
2. Moreira JS, Fogaça CP, Severo LC, Prolla JC. O exame do escarro. In: Silva LCC, organizador. Pneumologia: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 140-6.

3. Moreira JS, Geyer GR, Hochhegger B, Camargo JJ. Câncer de pulmão. In: Silva LCC, organizador. Pneumologia: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 565-83.

LEITURAS RECOMENDADAS

Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. Clinical oncology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.

DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2004 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: www.inca.gov.br/.



INFECTOLOGIA

65.	Doenças sexualmente transmissíveis	465
	Henrique Mohr, Luciano Werle Lunardi	
66.	H1N1 e influenza	474
	Tainá Fagundes Behle	
67.	Hepatites virais	481
	Eduardo Sprinz, Leonardo da Silva Marques	
68.	HIV	491
	Ana Paula Pfitscher Cavalheiro, Daniela Z. Larentis, Eduardo Sprinz	
69.	Parasitoses	498
	Alessandra L. Morassutti, Carlos Graeff Teixeira, Cristian Benincasa	
70.	Sepse	504
	Carolina Rocha Barone, Luiz Antonio Nasi, Paulo Corrêa da Silva Neto	
71.	Tuberculose	519
	Paulo de Tarso Roth Dalcin, Denise Rossato Silva	
72.	Fungos: micoses oportunistas e sistêmicas	526
	Monica Baumgardt Bay	
73.	Zoonoses	530
	Alessandra L. Morassutti, Carlos Graeff Teixeira, Rubens Rodriguez	

Doenças sexualmente transmissíveis

Henrique Mohr

Luciano Werle Lunardi

CASOS CLÍNICOS

A) Um paciente jovem, do sexo masculino, apresenta-se, há dois dias, afebril, com lesão ulcerada única, indolor e rasa no prepúcio e linfonodomegalia inguinal. Ele relata que sua última relação sexual ocorreu há 10 dias.

B) Um paciente do sexo masculino, 42 anos, relata descarga uretral purulenta, disúria há sete dias e dores no ombro e no joelho. Ele afirma que não utilizou preservativo em sua última relação sexual há 12 dias. O paciente apresenta-se febril (38,5°C), com edema, dor à palpação e à movimentação articular ativa e passiva.

C) Uma paciente do sexo feminino, 40 anos, diabética e hipertensa, apresenta corrimento vaginal amarelo-esverdeado e fétido, prurido e edema vulvar.

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) representam um importante problema de saúde pública. A falta de diagnóstico e tratamento adequado e precoce podem causar disseminação da doença, infertilidade, infecções congênitas e até a morte do portador. Neste capítulo, faz-se uma abordagem etiológica das DSTs.

ÚLCERAS GENITAIS

■ Sífilis

Definição. A sífilis é uma infecção sistêmica causada pelo *Treponema pallidum*, uma bactéria em forma de bastonete, espiralada, flexível e que não pode ser cultivada.

Epidemiologia. O tratamento para essa doença reduziu o número de casos até os anos 1980, mas houve posterior aumento associado à Aids (que facilita a infecção pelo vírus) e ao uso de drogas. Estima-se que surjam cerca de um milhão de novos casos por ano no Brasil e mais de 12 milhões no mundo.

Transmissão. A transmissão ocorre principalmente por contato durante o ato sexual, em transfusões de sangue (raro atualmente) e vertical.

Sinais e sintomas. Existem diferentes fases da doença: primária, secundária, latente, terciária e neurosífilis, e os sinais e sintomas estão relacionados a essas fases.

- **Sífilis primária:** o período de incubação é de duas a seis semanas, quando surge um cancro ou úlcera indolor com base limpa e firme no local da inoculação, mais comum

nas regiões anorretal, genital ou orofaringe (Fig. 65.1). Pode haver linfonodomegalia não dolorosa. A lesão cicatriza espontaneamente em quatro a oito semanas.

- **Sífilis secundária:** nesse caso, pode ocorrer febre, *rash* maculopapular generalizado, envolvendo palmas das mãos e plantas dos pés (Fig. 65.2), além de pápulas úmidas na pele e nas mucosas (nos órgãos genitais são denominadas *condilomata lata*). As lesões são altamente contagiosas. Pode também haver disseminação hematogênica, atingindo meninges (meningite asséptica), fígado, rins, articulações e linfonodos.
- **Sífilis latente:** nesse tipo de sífilis, as fases precoce (menos de um ano após a exposição) e latente tardia (mais de um ano) são situações em que não há manifestações clínicas, podendo ser diagnosticada por meio de testes sorológicos.
- **Sífilis terciária:** essa sífilis pode ocorrer em qualquer período após a sífilis secundária. As manifestações clínicas são gomas (lesões semelhantes a tumores), principalmente na pele e nos ossos. Pode haver envolvimento do sistema nervoso central e doença cardiovascular (aneurisma de aorta, doença valvar).
- **Neurossífilis:** estabelece correlação entre clínica e líquido cefalorraquidiano. Pode ocorrer em qualquer estágio da doença, especialmente em pacientes HIV-positivo.

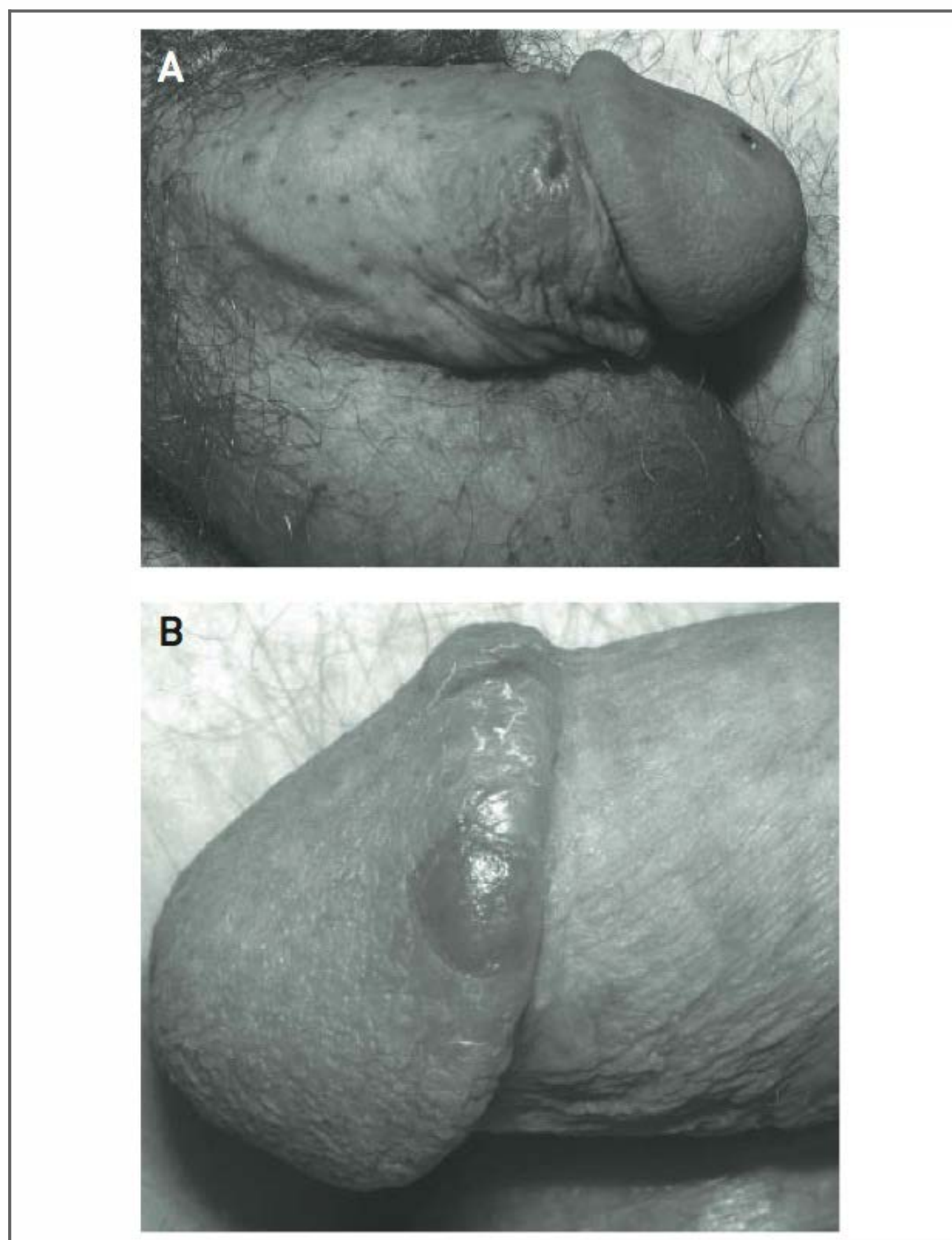


FIGURA 65.1

Sífilis primária. (A) Cancro peniano. (B) Nódulo na glândula. Fonte: Wolff e Johnson.¹

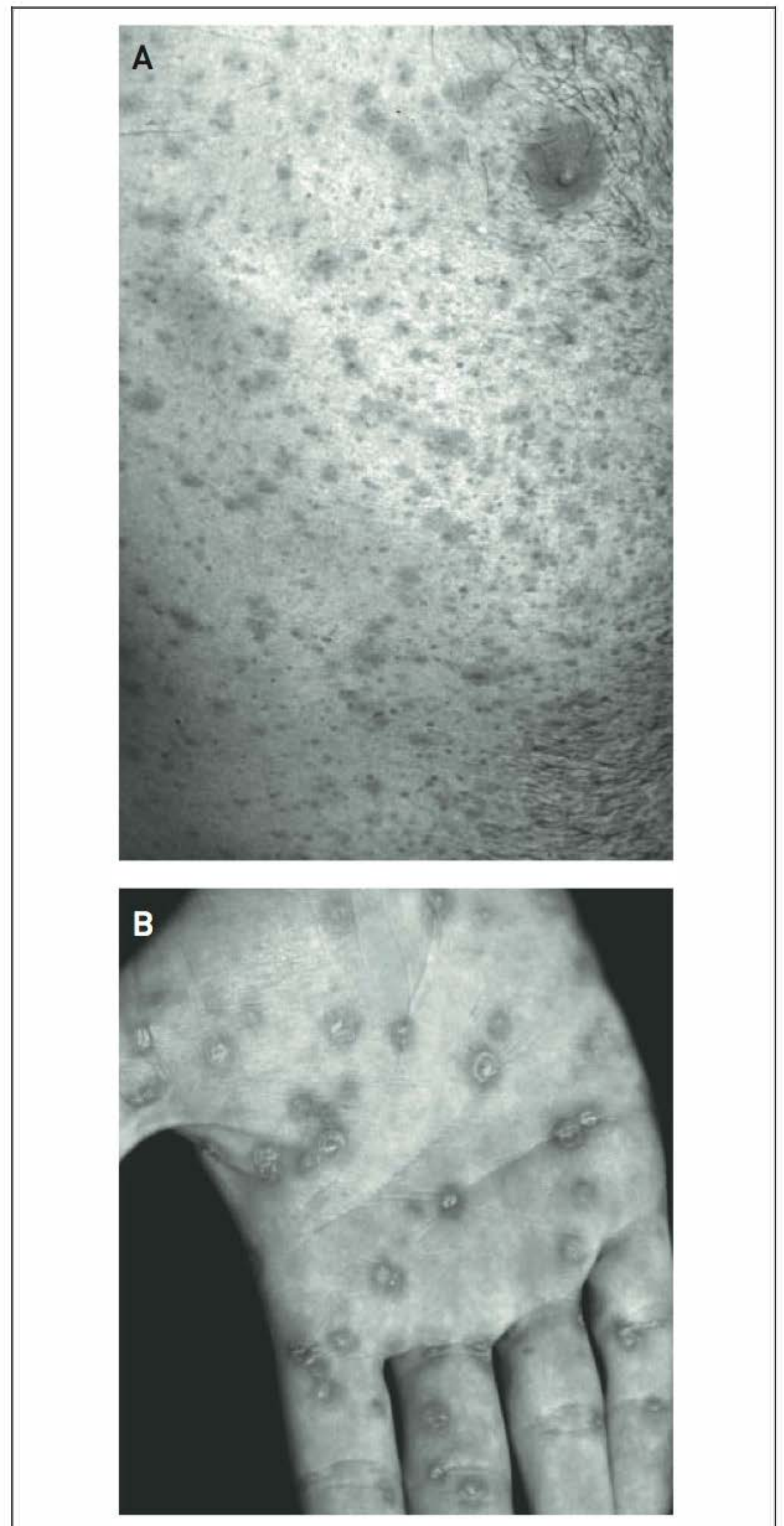


FIGURA 65.2

Sífilis secundária. Presença de erupção populoescamosa disseminada no corpo (A) e nas palmas das mãos (B). Fonte: Wolff e Johnson.¹

As manifestações clínicas variam desde apenas alterações no líquido cefalorraquidiano até *tabes dorsalis* (acometimento da medula dorsal com destruição dos fascículos grácil e cuneiforme) e demência.

O diagnóstico de neurossífilis é realizado por meio do exame do líquido cefalorraquidiano:

- Pleocitose (> 5 leucócitos/mm³);
- Aumento de proteínas e testes sorológicos;

- VDRL (mais específico nesse material, enquanto o FTA-ABS é mais sensível, mas menos específico).

Diagnóstico

Sífilis primária: nesse caso, é verificado exsudato do cancro primário e realiza-se exame por imersão em óleo e microscopia de campo escuro (Fig. 65.3). As espiroquetas são espirais finas, enroladas, móveis e coram pela prata.

O diagnóstico é realizado por meio de testes sorológicos não treponêmicos (*venereal disease research laboratory* [VDRL] e *rapid plasma reagin* [RPR]) e treponêmicos. Os antígenos do *T. pallidum* produzem anticorpos específicos, que podem ser identificados por imunofluorescência ou testes de hemaglutinação. Eles induzem anticorpos não específicos (reaginas) verificados pela floculação de lipídeos (cardiolipinas) extraídos de tecidos de mamíferos. Os testes não treponêmicos são mais sensíveis, porém é necessária a confirmação com exames treponêmicos mais específicos e que permanecem positivos por toda a vida. Os títulos não treponêmicos são quantitativos e utilizados para monitorar o tratamento: mudanças de quatro vezes nas titulações (p. ex., 1:32 para 1:8) são significativas.

Os exames específicos são o *fluorescent treponema-antibody-absorbed test* [FTA-ABS]) e o *treponema pallidum micro hemagglutination assay* (MHA-TP), um ensaio de hemaglutinação feito em placa de microtitulação.

Tratamento. O genoma dessa doença é altamente estável e conservado, o que impediu o surgimento de resistência à penicilina. Deve-se investigar parceiros sexuais e considerar tratamento conforme exames clínico e sorológico.

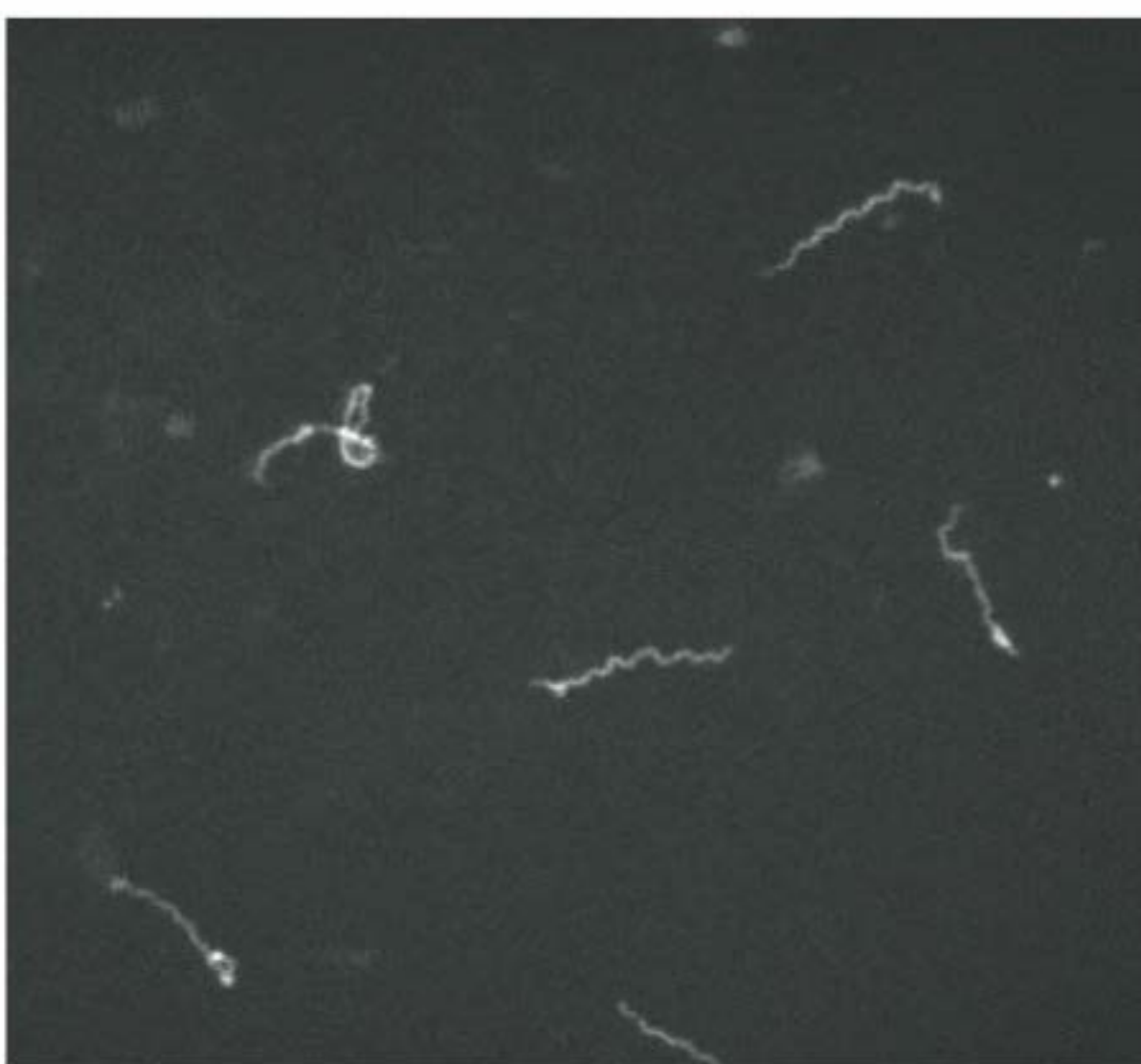


FIGURA 65.3

Microscopia de campo escuro evidenciando espiroquetas coradas pela prata.

- **Sífilis primária e secundária:** deve-se efetuar tratamento com penicilina G benzatina, 2,4 milhões UI, IM, dose única. Devem ser realizadas novas avaliações a cada três a seis meses. Espera-se uma diminuição de quatro vezes nos títulos não treponêmicos (p. ex., VDRL de 1:32 deve reduzir para 1:8) em seis meses.
- **Sífilis latente precoce (menos de um ano após a exposição):** o tratamento é igual ao da sífilis primária/secundária.
- **Sífilis latente tardia ou de duração desconhecida:** administra-se penicilina G benzatina, 2,4 milhões UI, IM, uma vez por semana, durante três semanas.
- **Neurossífilis:** o tratamento é realizado com penicilina G cristalina, 4 milhões UI, 4/4 h, IV, por 10 a 14 dias (requer internação).

Os portadores de sífilis podem apresentar febre, calafrios, mialgias e outros sintomas de síndrome gripal, uma a duas horas após a administração do antibiótico (especialmente penicilina). Esses sintomas correspondem à reação de Jarisch-Herxheimer, atribuída à lise dos treponemas e à liberação de substâncias semelhantes à endotoxina. Eles duram até 24 horas e respondem a analgésicos comuns.

Herpes simples vírus (HSV)

Definição. O HSV é uma infecção causada por membros da família dos herpes-vírus (herpes simples vírus 1 e 2, que apresentam genoma de DNA fita dupla).

Epidemiologia. As infecções por HSV-1 e 2 ocorrem no mundo todo e são a principal causa de úlcera genital. A incidência de HSV-2 é a mais comum das infecções genitais, cerca de 20 a 50% dos adultos dos EUA estão infectados. O HSV facilita a transmissão do HIV.

Transmissão. Os HSVs são transmitidos por contato de mucosas, secreções orais ou genitais e quebra de barreira na pele. A transmissão acontece mais facilmente quando há lesões ativas, embora também possa ocorrer disseminação assintomática (principal responsável pela transmissão).

Sinais e sintomas. A lesão genital primária é visível após três a sete dias de infecção. As vesículas podem romper-se para formar úlceras rasas dolorosas (Fig. 65.4). A cura das lesões pode demorar até duas semanas, mas o vírus pode manter-se latente em terminações nervosas e causar erupções recorrentes. Diversos estímulos podem reativar o vírus, tais como luz solar, radiação, mudanças hormonais, trauma aos nervos, estresse, febre, imunossupressão.



FIGURA 65.4

Múltiplas úlceras dolorosas por herpes genital primária.
Fonte: Wolff e Johnson.¹

Pode haver vesículas dolorosas no trato genital de homens e mulheres e na região anal. As infecções primárias podem apresentar sintomas sistêmicos (p. ex., febre e adenopatia inguinal), dor e prurido locais, disúria. Infecções assintomáticas (sorologia positiva sem clínica) são comuns e podem acometer próstata, uretra e colo do útero.

Diagnóstico. O diagnóstico de HSV pode ser clínico, realizado por meio de cultura viral, reação em cadeia da polimerase (PCR) (permite diferenciar HSV-1 e 2) e sorologia (anticorpos para HSV-2 geralmente surgem após 21 dias de infecção). A existência de corpos de inclusão e células gigantes multinucleadas (efeitos citopáticos) no teste de Tzanck (coloração com Giemsa) sugere o diagnóstico (Fig. 65.5).

Tratamento. Para tratamento de infecção genital primária, podem ser administrados aciclovir, 400 mg, VO, 3 x/dia; fanciclovir, 250 mg, VO, 3 x/dia ou valaciclovir, todos por 7 a 10 dias. Esses medicamentos também são utilizados em casos de recorrência e iniciados pelo paciente ao sentir os primeiros sintomas. A prevenção da transmissão envolve métodos de barreira no ato sexual e parto por cesariana se a gestante apresentar lesões genitais ativas.

■ Cancroide (cancro mole)

Definição. O cancroide é uma infecção causada pelo bacilo gram-negativo *Haemophilus ducreyi*.

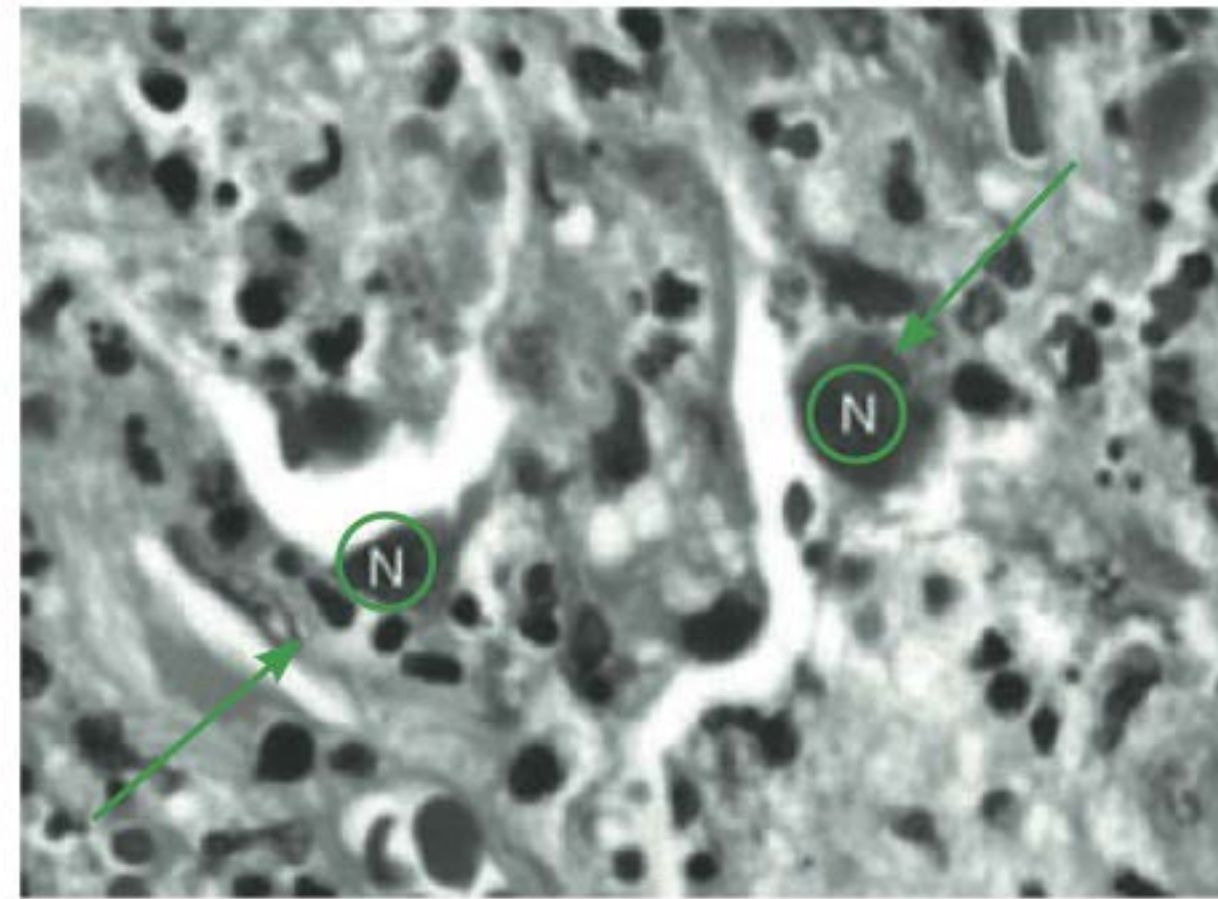


FIGURA 65.5

Inclusões intranucleares (N) no Tzanck.

Epidemiologia. É uma doença comum na África e em partes da Ásia, em regiões de climas quentes e pobres. A contaminação por esse bacilo facilita a transmissão do HIV.

Transmissão. A transmissão ocorre por via sexual enquanto houver lesões ativas.

Sinais e sintomas. Há incubação de três a cinco dias para surgimento de úlceras genitais dolorosas, irregulares e cobertas por exsudato necrótico, amarelado e de odor fétido. Os linfonodos inguinais, especialmente em homens, podem estar aumentados, dolorosos e supurarem. A associação de úlceras e linfonodos dolorosos sugere o diagnóstico da doença.

Diagnóstico. O diagnóstico definitivo é estabelecido por cultura da bactéria em meio específico. Este é um exame de difícil realização. Há coloração de gram do pus com bacilos gram-negativos em “paliçada”. O PCR é o padrão-ouro, mas pouco disponível.

Tratamento. Deve-se realizar tratamento com azitromicina, 1 g, VO, dose única (DU), ceftriaxona, 250 mg, IM, DU, ciprofloxacino, 500 mg, VO, de 12/12 h, por 3 dias. É necessário efetuar medidas de higiene local. Também é preciso verificar se há outras DSTs (HIV e sífilis), reavaliar o paciente em três a sete dias e avaliar os parceiros.

■ Donovanose (granuloma inguinal)

Definição. A donovanose é uma doença ulcerativa causada pelo bacilo gram-negativo intracelular *Klebsiella granulomatis*, antes conhecido como *Calymmatobacterium* (*Donovania*) *granulomatis*.

Epidemiologia. Essa doença raramente ocorre em regiões de climas temperados, mas é comum nos trópicos.

Transmissão. A transmissão é realizada por via sexual.

Sinais e sintomas. Há um período de incubação de três dias a seis meses. Inicialmente ocorre uma lesão nodular que evolui para uma úlcera bem definida, indolor, sangrante e com tecido de granulação. A lesão espalha-se por contiguidade e autoinoculação. Grandes ulcerações podem atingir o abdome ou as nádegas.

Diagnóstico. A realização de cultura dessa bactéria é difícil. Esfregaços da secreção ou biópsias de tecido podem evidenciar corpúsculos de Donovan (inclusão bacilar no citoplasma de macrófagos e histiócitos) pela coloração de Wright ou Giemsa.

Tratamento. O tratamento é longo, deve durar pelo menos três semanas e ser efetuado até a cura completa de todas as lesões. A administração de doxiciclina, 100 mg, VO, de 12/12 h, é o tratamento de escolha. Alternativamente, também podem ser utilizados sulfametoxazol-trimetoprim 800 + 160 mg, VO, de 12/12 h, azitromicina, 1 g, VO, 1x/semana, por pelo menos três semanas.

■ Linfogranuloma venéreo

Definição. O linfogranuloma venéreo é uma infecção causada pela *Chlamydia trachomatis* sorotipos L1, L2 e L3.

Epidemiologia. A incidência dessa doença é comum em regiões pobres.

Transmissão. A transmissão ocorre por via sexual em pele ou mucosa.

Sinais e sintomas. Há um período de incubação de 7 a 21 dias. Essa doença apresenta três fases. Na primeira, ocorre uma lesão de inoculação que inicia com pápula ou pústula indolor e desaparece em seguida. Na segunda fase, após quatro dias, surgem linfonodomegalias regionais, que, em duas semanas, fusionam e supuram. Os bubões são bastante dolorosos. Após meses de supuração, na terceira fase, há fibrose e abscessos, causando fístulas e cicatrizes. Pode haver também acometimento retal e proctocolite.

Diagnóstico. O diagnóstico é clínico na maioria dos casos. Ele pode ser realizado por meio de fixação de complemento (com título acima de 1:64), sorologia, cultura celular, PCR e imunofluorescência direta.

Tratamento. A administração de doxiciclina, 100 mg, VO, de 12/12 h, é o tratamento de escolha. Alternativamente, também podem ser utilizados sulfametoxazol-trimetoprim 800 + 160 mg, VO, de 12/12 h, azitromicina, 1 g, VO, 1x/semana, por pelo menos três semanas (recomendada para gestantes).

URETRITES E CERVICITES

As infecções mais comuns associadas a corrimento uretral ocorrem devido a *Neisseria gonorrhoeae* e *C. trachomatis*. Outras DSTs causadoras de uretrite incluem *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* e tricomoníase.

■ Gonorreia

Definição. A gonorreia é uma uretrite causada por *N. gonorrhoeae*, diplococo gram-negativo intracelular.

Epidemiologia. A distribuição dessa doença é universal. Ela incide em ambos os sexos, mas é mais comum em jovens sexualmente ativos.

Transmissão. A transmissão ocorre pelo ato sexual.

Sinais e sintomas. Geralmente, há infecção assintomática que afeta indivíduos de ambos os sexos. Em homens, há ardência urinária e corrimento amarelo, cremoso e profuso, algumas vezes tingido de sangue (uretrite). A infecção pode envolver a próstata, o epidídimo (epididimite com dor testicular unilateral) e o ânus. A faringe pode ser afetada apesar de apresentar poucos sintomas.

Em mulheres, pode haver corrimento uretral purulento, disúria, frequência e urgência urinárias, além de inflamação das glândulas de Bartholin (bartolinite). Essa doença pode afetar o útero e as tubas uterinas das pacientes, causando doença inflamatória pélvica (DIP) e infertilidade.

Diagnóstico. O resultado da coloração de gram do corrimento uretral em homens pode evidenciar diplococos gram-negativos dentro de leucócitos polimorfonucleares (Fig. 65.6). A cultura foi o exame padrão-ouro para o diagnóstico, especialmente quando o resultado da coloração era negativo. Recentemente, testes de PCR em material de swab uretral e cervical, além de urina, apresentam sensibilidade e especificidade que superam as da cultura.

Tratamento. Considerando a crescente resistência do gonococo às quinolonas, recomenda-se atualmente o uso de ceftriaxona, 250 mg, IM, DU. Deve-se também tratar clamídia, pois a coinfeção é comum, não esquecendo os parceiros sexuais.

■ Clamídia

Definição. A clamídia é causada por bactérias intracelulares parasitas obrigatórias. Há mais de 15 subtipos de

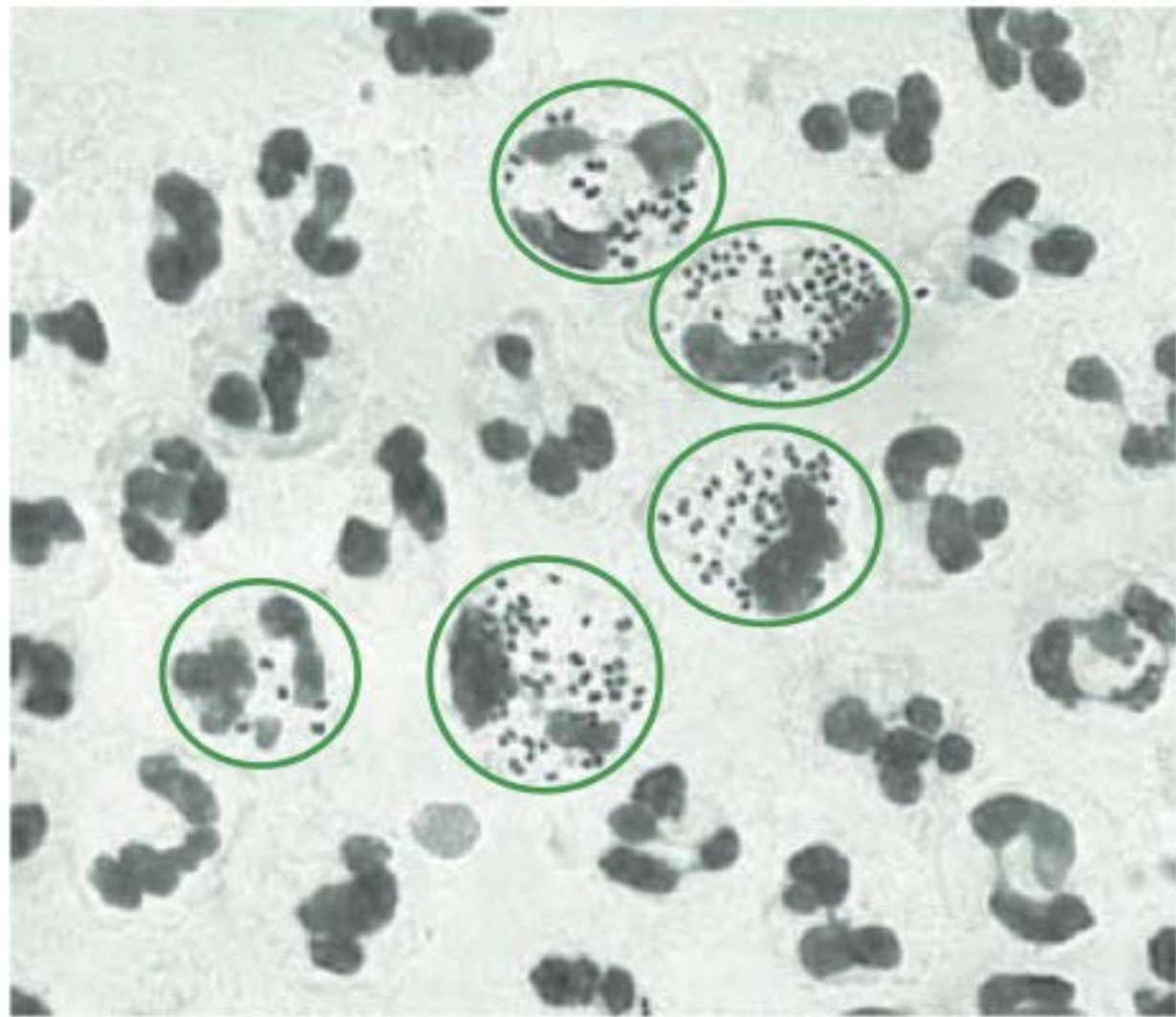


FIGURA 65.6

Gonococo no interior de neutrófilos na coloração de gram.

Chlamydia trachomatis, que infectam apenas seres humanos. Os tipos D-K causam doença genital.

Transmissão. A transmissão ocorre por via sexual e perinatal (canal do parto).

Epidemiologia. A ocorrência é comum junto ao gonococo e uma das principais causas de doença inflamatória pélvica (DIP). Estima-se que há cerca de 120 milhões de casos/ano no mundo. A prevalência de clamídia é maior em pessoas com 25 anos de idade ou mais.

Sinais e Sintomas. Nos homens, é causa comum de uretrite não gonocócica, que pode progredir para epididimite, prostatite ou proctite. São sinais e sintomas dessa doença disúria, secreção purulenta ou mucopurulenta e prurido uretral. Nas mulheres, é causa de cervicite, que pode desenvolver salpingite ou DIP. A repetição de salpingite ou DIP pode causar infertilidade ou gravidez ectópica. As infecções assintomáticas ocorrem frequentemente em pacientes afetados por clamídia.

Diagnóstico. As clamídias não são visíveis pelo gram. Se a bacterioscopia não estiver disponível no momento da consulta, deve-se tratar gonococo e clamídia.

Os materiais mais utilizados para realização de PCR, em mulheres, são urina ou *swab* da endocérvice e da vagina; em homens, pode ser testado *swab* de uretra ou urina; material retal também pode ser usado em ambos os sexos. Esses são os métodos mais sensíveis. Outros exames incluem cultura de células, Elisa e imunofluorescência direta.

Tratamento. O tratamento é realizado com doxiciclina, 100 mg, VO, de 12/12 h, por 7 dias, ou macrolídeos (azitromicina, 1 g, VO, DU). Os parceiros sexuais também devem ser tratados.

■ Cervicites

Definição. As cervites são doenças que causam inflamação da cérvice uterina, muitas vezes sem causa conhecida.

Transmissão. A transmissão ocorre por via sexual nos casos de etiologia infecciosa.

Epidemiologia. Nem sempre a causa dessa doença pode ser identificada. Nos casos com agente determinado, predominam *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, mas *Trichomonas vaginalis*, HSV, vaginose bacteriana e *M. genitalium* também estão implicados. Duchas, irritantes vaginais e alteração de flora são causas não infecciosas.

Sinais e sintomas. Há secreção purulenta ou mucopurulenta no canal cervical. Sangramento endocervical fácil na passagem de *swab* pelo colo uterino sugere o diagnóstico da doença. Corrimento vaginal e sangramento fácil intermenstrual podem ocorrer, bem como colo do útero friável. Muitas vezes as cervicites são assintomáticas.

Diagnóstico. A ocorrência de leucorreia (> 10 leucócitos por campo de grande aumento da secreção vaginal) tem sido associada à infecção por gonococo ou clamídia. Deve-se realizar teste de PCR para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, se disponível. Tricomoníase e vaginose bacteriana devem ser pesquisadas.

Tratamento. O tratamento com azitromicina ou doxiclina deve cobrir clamídia em mulheres com cervicite e fatores de risco. O tratamento conjunto para gonococo está indicado se a prevalência na população for alta (mais de 5%). Vaginose bacteriana e tricomoníase devem ser sempre tratadas se identificadas. Os parceiros sexuais devem ser avaliados.

■ Infecção pelo papilomavírus humano (HPV)

Definição. Essa doença é uma infecção causada por um vírus de DNA da família Papovavirus. Há mais de 100 sorotipos, alguns associados a câncer do colo do útero, pênis, vagina, vulva e ânus. Os tipos de alto risco oncogênico são 16, 18, 31, 33, 45, 58, entre outros. Os tipos 6 e 11 apresentam baixo risco oncogênico e causam verrugas genitais e não genitais.

Transmissão. A transmissão ocorre por contato direto, mas pode haver autoinoculação, e por fomites.

Epidemiologia. Essa doença é a DST viral de incidência mais frequente no mundo, afetando mais adolescentes

e adultos jovens. A incidência da infecção diminui com a idade.

Sinais e sintomas. O período de incubação varia entre duas semanas e 20 meses. As infecções subclínica e latente são muito comuns e também disseminam a doença. As verrugas genitais (condiloma acuminado) são geralmente alterações planas, papulares ou pedunculadas. Elas podem localizar-se no pênis e na região perianal em homens. Nas mulheres, os locais mais comuns são vulva e vagina. Além da genitália externa, verrugas podem ocorrer no colo do útero, na uretra, no ânus e na boca.

As verrugas podem apresentar-se hiperkeratóticas, exofíticas e sésseis ou pedunculadas, e o tamanho varia de milímetros a vários centímetros. A imunossupressão predispõe ao aumento das lesões e causa sintomas obstructivos.

Em geral, as lesões subclínicas de vulva e perianais são assintomáticas, mas podem causar prurido, ardência e vulvodinia. Frequentemente são lesões macro ou micropapilares, visíveis apenas após aplicação de ácido acético.

Diagnóstico. O diagnóstico de verrugas genitais geralmente é clínico. Deve-se realizar inspeção da genitália externa em indivíduos de ambos os sexos. Mulheres com verrugas anogenitais devem ser submetidas a exame especular. Alguns autores sugerem execução de anoscopia se houver história de sexo anal receptivo.

A aplicação de ácido acético de 3 a 5% altera a cor da mucosa infectada pelo HPV, tornando-a acetobranca. Essa técnica pode ser utilizada junto à colposcopia devido à sua falta de especificidade. O ácido acético também pode ser útil para avaliar lesões orais e cutâneas, além do trato genital masculino.

A citologia (exame de Papanicolaou) é a técnica de rotina para avaliação de HPV na cérvix uterina e na vagina. A existência de coilocitos junto a atipias nucleares e maturação atrasada na citologia são indícios de HPV.

Exames de PCR ainda não fazem parte da avaliação clínica de rotina. Eles identificam o DNA do HPV em infecções latentes.

Tratamento. O objetivo do tratamento é remover as verrugas e as lesões subclínicas, mas não é possível eliminar a infecção pelo HPV. A ocorrência de recidivas é comum.

A escolha do tratamento depende do paciente, das lesões e da associação com lesão intraepitelial. A terapia pode ser aplicada pelo paciente ou pelo profissional de saúde.

As modalidades de tratamento aplicadas pelo paciente são podofilina, que pode causar queimação e dor local; imiquimod, imunomodulador local que estimula a produção de interferon; fitoterápicos, um extrato de chá verde com produto ativo (catequinas).

Já as modalidades aplicadas pelo profissional de saúde são podofilina resina 10 a 25%, utilizada apenas em lesões de vulva, períneo e perianais; ácido tricloroacético ou bicloroacético, agentes cáusticos; 5-fluorouracil, pouco usado devido à irritação local; remoção física com crioterapia por nitrogênio líquido, eletrocauterização, uso de *laser*, curetagem, excisão cirúrgica com alça de alta frequência. Evitam-se os métodos químicos na gestação, preferindo-se os cirúrgicos.

Vacina contra o HPV. Existem duas vacinas contra o HPV: a bivalente (genótipos 16 e 18, relacionados ao câncer) e a quadrivalente (inclui também genótipos 6 e 11, relacionados às verrugas genitais). O uso é direcionado às meninas de 11 a 12 anos, especialmente antes de iniciar a atividade sexual. Ambas conferem proteção contra câncer cervical, mas a quadrivalente protege contra verrugas genitais e pode ser utilizada também em homens entre 9 e 26 anos para esse fim.

VULVOVAGINITES

As vulvovaginites são infecções da vulva ou da vagina, caracterizadas por corrimento vaginal e outros sintomas. As principais causas são vaginose bacteriana, candidíase e tricomoniase.

■ Vaginose bacteriana

Definição. A vaginose bacteriana é uma síndrome causada por alteração na flora vaginal com diminuição de lactobacilos e aumento de bactérias anaeróbias, especialmente *Gardnerella vaginalis*, associada a salpingites e infecções pós-parto, cesarianas e cirurgias.

Transmissão. Essa doença não é transmitida pelo ato sexual. Ela está relacionada à flora alterada.

Epidemiologia. A vaginose bacteriana corresponde a cerca de 40% dos casos de vulvovaginites em mulheres em idade reprodutiva. Ela está associada a múltiplos parceiros, duchas vaginais e falta de lactobacilos; pode facilitar a aquisição de DSTs, mas não é uma delas.

Sinais e sintomas. Os critérios de Amsel incluem leucorreia cremosa, cinzenta, aderida ao colo e paredes vaginais; odor característico (peixe putrefato) após adição de hidróxido de potássio (KOH), sem sinais inflamatórios, por isso é considerada vaginose e não vaginite; pH vaginal acima de 4,5 e 4 *clue cells*, células epiteliais vaginais recobertas por bactérias que apresentam contorno granuloso e impreciso.

Diagnóstico. O diagnóstico da vaginose bacteriana é clínico. Deve-se examinar a secreção vaginal ao microscópio com solução salina 0,9%, hidróxido de potássio 10% e medir o pH. Havendo três dos quatro critérios de Amsel, é realizado o diagnóstico clínico. O exame de coloração de gram é o padrão-ouro.

Tratamento. O tratamento é recomendado somente para mulheres sintomáticas.

A primeira escolha é a administração de metronidazol, 500 mg, de 12/12 h, VO, por sete dias. Também pode-se optar por tratamento tópico com metronidazol gel, intravaginal, diário, durante cinco dias. Alternativamente podem ser utilizados tinidazol, 1 g, VO, ao dia, por cinco dias, e clindamicina, 300 mg, VO, de 12/12 h, por sete dias.

As pacientes devem evitar consumo concomitante de álcool e metronidazol.

■ Tricomoníase

Definição. A tricomoníase é uma DST causada pelo protozoário *T. vaginalis*.

Transmissão. A transmissão ocorre pelo ato sexual.

Epidemiologia. Essa doença corresponde a cerca de 25% de todos os casos de vulvovaginites. Ela afeta aproximadamente 5 milhões de pessoas por ano nos EUA.

Sinais e sintomas. Há fluxo vaginal abundante e bolhoso, amarelo-esverdeado, prurido vulvar intenso, hiperemia e edema de vulva e vagina. São sintomas menos comuns disúria, polaciúria e dor suprapúbica. Os sintomas são mais intensos na gestação e há associação com ruptura prematura de membranas e parto prematuro. Pode haver também odor fétido no teste com hidróxido de potássio.

Diagnóstico. Realiza-se exame a fresco da secreção vaginal com soro fisiológico, no qual há organismos flagelados, ovoides e móveis, pouco maiores do que os leucócitos. Pode-se utilizar também o citopatológico. Testes com PCR e com cultura estão aprovados nos EUA.

Tratamento. Os tratamentos aceitos são com metronidazol, 2 g, VO, DU, e tinidazol, 2 g, VO, DU. Os parceiros sempre devem ser tratados com o mesmo produto. As gestantes podem ser tratadas com metronidazol, VO, para evitar complicações associadas.

Os pacientes devem evitar o uso de álcool e varfarina devido à interação com metronidazol.

■ Vulvovaginite fúngica

Definição. A vulvovaginite fúngica é uma leucorreia causada por fungos, especialmente *Candida albicans*.

Transmissão. Essa vulvovaginite não é considerada uma DST, pois faz parte da flora vaginal. Alguns homens podem apresentar balanite.

Epidemiologia. Estima-se que 75% das mulheres terão pelo menos um episódio de candidíase vaginal durante a vida. A ocorrência é rara antes da menarca. Está associada a diabetes, uso de antibióticos, estrógenos e anticoncepcionais.

Sinais e sintomas. Há prurido intenso, edema de vulva e vagina, secreção esbranquiçada e grumosa (“coalhada”), que pode estar aderida às paredes do canal vaginal. As vaginites causadas só por fungos podem apresentar pH normal ($\leq 4,5$).

Diagnóstico. Realiza-se exame a fresco que evidencia hifas e pseudo-hifas em 40 a 60% dos casos, com melhora da sensibilidade após teste com hidróxido de potássio. Pode-se utilizar também cultura. O diagnóstico pode ser confirmado apenas se houver sinais e sintomas.

Tratamento. Pacientes em casos não complicados e gestantes podem administrar azólicos tópicos (miconazol, clotrimazol) ou nistatina. Em casos complicados, a resposta é mais efetiva com fluconazol, 150 mg, VO, DU, ou por tempo estendido (150 mg, semanalmente, por seis meses).

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) O exame de campo escuro evidencia treponemas. O diagnóstico é de sífilis primária.

B) A partir da coloração de gram observam-se diplococos gram-negativos, sugerindo infecção gonocócica disseminada. O exame de PCR possibilita a evidência de clamídia. Inicia-se, então, tratamento para ambas as doenças.

C) No exame microscópico direto, verificam-se protozoários flagelados móveis, confirmando diagnóstico de *T. vaginalis*. Inicia-se a administração de metronidazol, VO.

REFERÊNCIA

1. Wolff K, Johnson RA. Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto. 6. ed. Porto Alegre: AMGH; 2011.

LEITURAS RECOMENDADAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Elsevier; 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

Brooks GF Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick e Adelberg microbiologia médica. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, organizadores. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Eckert LO. Clinical practice. Acute vulvovaginitis. N Engl J Med. 2006;355(12):1244-52.

Freitas F, Menke C, Rivoire W, Passos E, organizadores. Rotinas em ginecologia. 5 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Kuby immunology. 6th ed. New York: WH Freeman; 2006.

Levinson W. Microbiologia médica e imunologia. 7. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Lusk MJ, Konecny P. Cervicitis: a review. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(1):49-55.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.

McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis and treatment. 49th ed. New York: Lange; 2010.

Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 6 ed. Porto Alegre: Artmed; 2000.

Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-12):1-110.

Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-11):1-94.

H1N1 e influenza

Tainá Fagundes Behle

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 32 anos, branco, procura o serviço de emergência devido a febre e dispneia. Ele relata quadro de dor na garganta, tosse úmida e pouco produtiva, mialgia intensa, febre de até 38,7°C (temperatura axilar aferida) e episódios de cefaleia holocraniana com início no dia anterior ao da consulta. Apresenta também dor ventilatório-dependente, mal-estar, astenia e adinamia. Refere piora significativa dos sintomas nas últimas 24 horas, com dificuldade progressiva para respirar e deambular.

Ao realizar exame, é possível verificar que o paciente está em regular estado geral, prostrado, febril (temperatura axilar 38,2°C) e apresenta frequência cardíaca de 101 bpm, frequência respiratória de 24 rpm e pressão arterial de 100/60 mmHg.

Não há particularidades no aparelho cardiovascular e no abdome. No aparelho respiratório, verifica-se murmúrio vesicular em ambos os hemitórax, mas está diminuído difusamente. Há raros sibilos em campos médios pulmonares, sem outros achados significativos.

A partir do raio X de tórax com infiltrado intersticial bilateral, não são observadas áreas de consolidação ou atelectasias. O hemograma é normal, apresentando apenas discreta leucopenia, sem desvio à esquerda. Velocidade de sedimentação globular (VSG) de 20 mm/h. As provas de função hepática e renal estão normais.

O paciente afirma não ser tabagista, nem apresentar outras doenças. Relata também ter realizado vacinas apenas na infância. Não faz uso de qualquer medicação cronicamente.

DEFINIÇÃO

A gripe, ou infecção pelo vírus *influenza*, é a causa mais importante de doença respiratória aguda nos consultórios médicos. Caracteriza-se por ser uma doença febril aguda, geralmente autolimitada, causada pelo vírus *influenza*, tipos A e B. Em geral, provoca casos de quadros leves a moderados. Entretanto, pode determinar quadros graves, principalmente em indivíduos suscetíveis, como aqueles em idades extremas (especialmente em crianças no primeiro ano de idade e idosos com mais de 65 anos), gestantes (principalmente nos dois primeiros trimestres) e imunossuprimidos. A taxa de mortalidade atribuída à gripe varia de 0,2 a 20% dos pacientes afetados pela doença, dependendo também da virulência da cepa viral envolvida.¹

O vírus *influenza*

Os vírus *influenza*, pertencentes à família Orthomyxoviridae, são classificados em *influenza* A, B ou C de acordo com as diferenças antigênicas (Tab. 66.1). São compostos por RNA de cadeia simples recobertos por glicoproteínas denominadas hemaglutininas (H – importantes para a adesão ao epitélio respiratório) e neuraminidases (N – importantes para a liberação do vírus das células infectadas). Essas glicoproteínas apresentam-se como espículas que se projetam a partir do envelope viral (Fig. 66.1). A nomenclatura viral padrão considera o tipo de *influenza*, o local onde foi primeiramente isolado, a designação da cepa e o

ano em que foi isolada. Por exemplo, A/Porto Alegre/1/2012, corresponderia a um suposto *influenza* A, isolado inicialmente de um paciente em Porto Alegre, designado de 1, no ano de 2012. O *influenza* A ainda pode ser classificado em subtipos com base nas hemaglutininas e neuraminidases (por isso a sigla HN). O *influenza* A apresenta, no mínimo, 16 hemaglutininas altamente divergentes antigenicamente e, pelo menos, 9 neuraminidases distintas, o que resulta em grande variabilidade antigênica (grande número de sorotipos).

Definições importantes

Epidemia

A epidemia é um surto de gripe que se restringe a um espaço (p. ex., cidade, estado ou país). Durante epidemias, a taxa de ataque na população não vacinada é estimada em 10 a 20%, mas índices elevados, como 40 a 50%, são relatados. A transmissão ocorre predominantemente por grandes partículas transmitidas de uma pessoa à outra apenas em uma curta distância. Nas regiões de clima temperado, as epidemias ocorrem quase exclusivamente nos meses de inverno. Provavelmente, tal fato decorra das condições mais favoráveis para a sobrevivência viral. Em geral, durante uma epidemia, há predominância de apenas uma cepa de vírus. Contudo, pode haver a combinação de mais de uma cepa e, até mesmo, a coexistência de *influenza* A e B.

Pandemia

Diferentemente das epidemias, que seguem um padrão, as pandemias são surtos graves, que rapidamente se alastram e atingem diferentes partes do mundo. As pandemias são

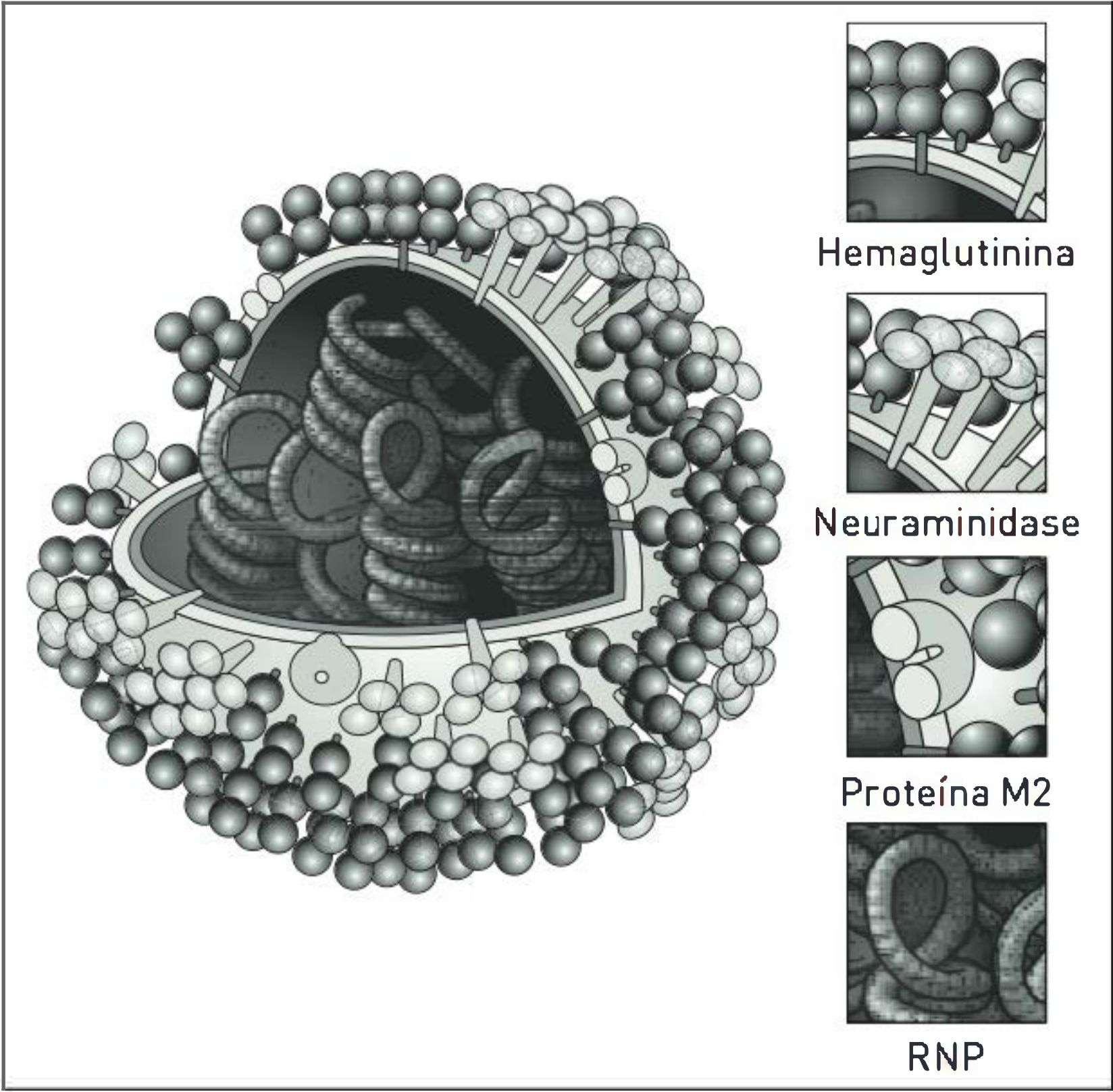


FIGURA 66.1 A estrutura do *influenza*.

associadas à emergência de um novo vírus, para o qual a população não apresenta imunidade. As pandemias progridem com extrema rapidez, não respeitam a sazonalidade habitual das epidemias, afetam indivíduos de todos os grupos e faixas etárias com diversas ocorrências de epidemias, que se seguem sucessivamente (caso da gripe espanhola, no tópico “História”). O intervalo entre as pandemias é incerto.

Variação antigênica

A capacidade de mudar a antigenicidade é uma das mais marcantes características do vírus *influenza*. As alterações na estrutura genética originam vírus aos quais a popu-

TABELA 66.1 Principais diferenças entre os vírus <i>influenza</i> e seu impacto epidemiológico			
	<i>Influenza A</i>	<i>Influenza B</i>	<i>Influenza C</i>
Genes	8 segmentos	8 segmentos	7 segmentos
Estrutura	10 proteínas virais Matriz 2 única*	11 proteínas virais NB única**	9 proteínas virais HEF única***
Hospedeiro	Humanos, suínos, equinos, aves, mamíferos marinhos	Somente humanos	Humanos e suínos
Epidemiologia	Derivação e salto antigênicos	Somente derivação antigênica; 2 cepas podem cocircular	Somente derivação antigênica
Características clínicas	Pode causar grandes epidemias, com alta mortalidade em jovens	Doença grave ocorre geralmente apenas em idosos ou em pessoas de alto risco. Não causa pandemias	Doença moderada, sem variação com as estações do tempo

* M2: proteína matriz 2 da membrana.
** HEF: Atividade de hemaglutinação, esterase e fusão.
*** NB: proteína de membrana.

lação não apresenta qualquer resistência, determinando alto risco de gravidade da doença. Tal fenômeno ocorre com as duas glicoproteínas de superfície (HA e NA) e de duas formas distintas.

Derivação antigênica

A derivação antigênica é a menor das trocas antigênicas. O fenômeno é mais extensamente estudado com a HA. Acredita-se que os anticorpos gerados pela exposição a uma cepa viral não neutralizem cepas que sofreram variação antigênica com a mesma eficácia. Sendo assim, há uma seleção das cepas mais resistentes, bem como o predomínio destas nas epidemias subsequentes. A variação antigênica ocorre dentro de uma mesma cepa viral, resultando em vírus “mutantes”, semelhantes ao original, mas nunca em novos vírus. Esse processo ocorre em todos os tipos de *influenza* (A, B e C).

Salto antigênico

O salto antigênico é o processo pelo qual duas ou mais diferentes cepas virais ou cepas de dois ou mais diferentes vírus recombina-se, formando um novo vírus. Não há qualquer (ou, em certos casos, há mínima) relação sorológica entre HA (ou NA) das cepas que antecedem com as cepas que resultam do salto antigênico. Ao contrário do salto, a derivação antigênica causa “mutação natural” vagarosa com cepas reconhecidas, apresentando menor morbidade e mortalidade. Entretanto, o salto antigênico ocorre apenas no *influenza* A, pois este infecta outros animais que não apenas o homem, proporcionando um ambiente mais propício para as recombinações virais. Os suínos são o reservatório mais significativo para a ocorrência desse evento de recombinação viral, pois podem ser infectados concomitantemente pelos *influenza* humano e aviário, além do suíno.

EPIDEMIOLOGIA

■ História

Apenas em 1933 o vírus *influenza* A foi isolado, inicialmente em furões, por Smith e colaboradores.² Logo após, em 1939, o vírus *influenza* B foi isolado e, posteriormente, em 1950, o *influenza* C foi identificado. Somente em 1974 o vírus foi isolado em humanos. A mais importante das pandemias por *influenza*, a gripe espanhola, ocorreu entre 1918 e 1919 e foi responsável por cerca de 21 milhões de mortes no mundo. Também conhecida como gripe suína, a pandemia de 1918 foi causada pela vírus *influenza* tipo A, do subtipo H1N1. A pandemia foi dividida em três ondas epidêmicas, sendo que a segunda foi considerada a de maior letalidade, com uma taxa entre 6 a 8%. Outras quatro pandemias ocorreram até o final do século passado. No ano de 2009, foram obtidos

os primeiros relatos de uma nova epidemia de doença respiratória aguda por *influenza* A (H1N1), no México, causada por um novo vírus circulante. Essa última pandemia resultou da recombinação de *influenzas* de origem aviária, suína e humana, ocasionando um salto antigênico e um grande número de indivíduos suscetíveis mundialmente. Felizmente, essa cepa não foi tão patogênica como a da gripe espanhola.

■ O impacto da doença

As epidemias por *influenza* estão associadas regularmente a altos índices de morbidade e mortalidade, expressados por números elevados de casos de pneumonia e internações relacionadas ao *influenza* e/ou mortes durante o período de epidemia. As cepas que mais se destacam nesse processo são *influenza* A (H3N2) e *influenza* A (H1N1) em determinados anos, e *influenza* B em qualquer ano. Acredita-se que os índices de doença relacionados ao *influenza* sejam subestimados, pois nem todos os casos de *influenza* associados a morte manifestam-se com pneumonias. Historicamente, os altos índices de morbidade e mortalidade ocorrem devido aos grupos de risco (indivíduos com múltiplas comorbidades – incluindo cardiopatias e pneumopatias –, os que precisam de cuidados médicos com frequência por doença metabólica crônica, disfunções renais, hemoglobinopatias ou imunodeficiências, e os com doença neurológica que comprometa o funcionamento correto das vias respiratórias). Outros grupos nos quais o *influenza* determina doença potencialmente mais grave são as gestantes e os obesos. As crianças também têm sido reconhecidas como um significativo grupo afetado pela doença. Não apenas os índices de hospitalização estão elevados (sobretudo nas crianças com menos de 2 anos), como também os índices de complicações (principalmente otite média e pneumonia) são preocupantes.

TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre de pessoa para pessoa por meio da inalação de gotículas respiratórias ou por contato direto com material contaminado (Fig. 66.2). O curto período de incubação (de 1 a 7 dias, com uma média de quatro dias) possibilita a rápida disseminação. A domesticação dos animais certamente contribui para uma maior disseminação da doença para os humanos. Acredita-se que adultos permaneçam infectantes de 5 a 7 dias após o início dos sintomas. Em crianças, esse intervalo é muito maior, o que aumenta o risco de contágio. A maior taxa de infecção a partir de animais foi relatada durante a denominada gripe aviária, causada pelo vírus *influenza* A H5N1, que ocorreu na Ásia, entre 2003 e 2004.

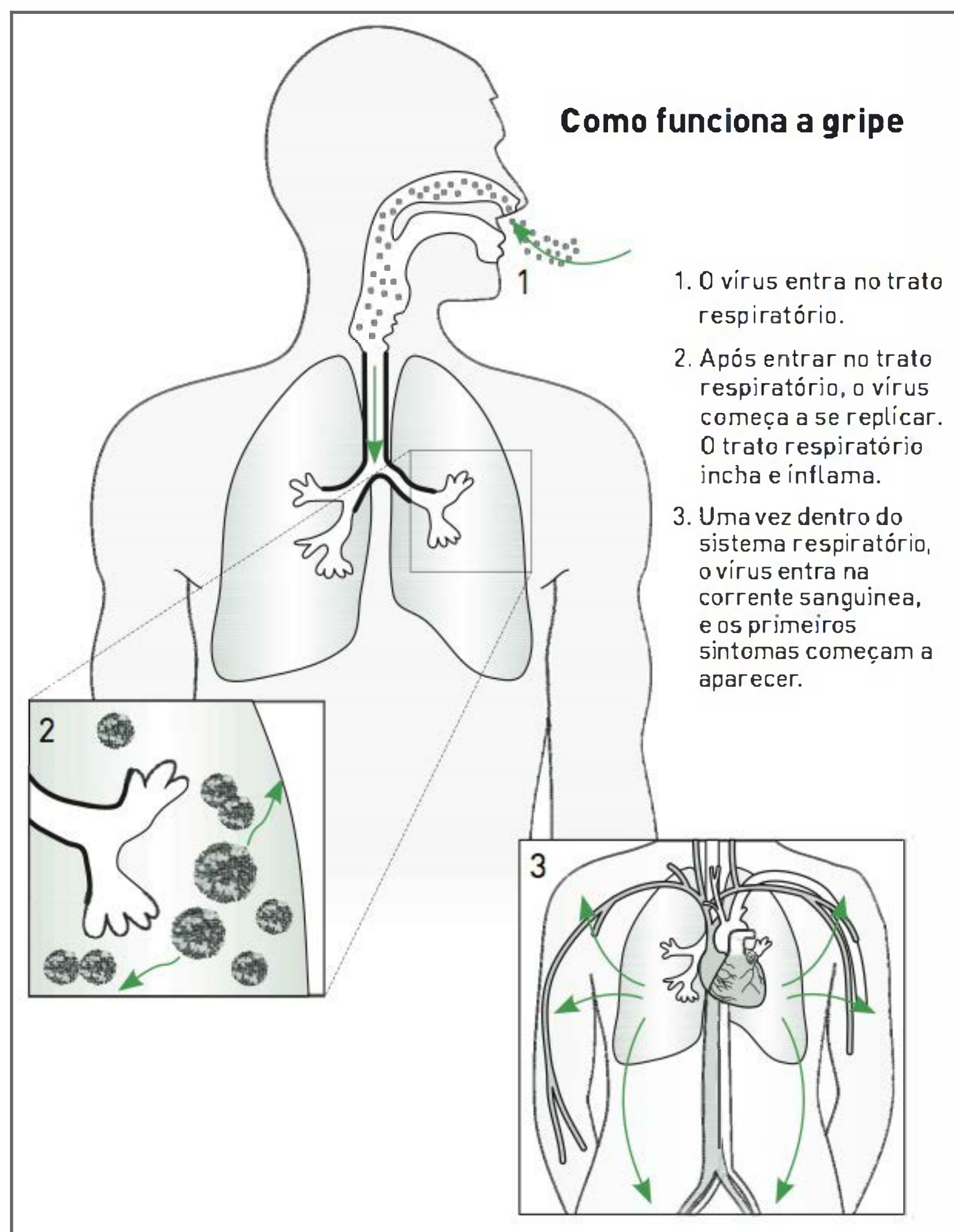


FIGURA 66.2
Funcionamento da gripe.

SINAIS E SINTOMAS

Os primeiros sintomas ocorrem agudamente, sendo os mais característicos da doença dor de garganta, febre e mialgias. Outros sintomas comuns são cefaleia, calafrios, tosse seca e prostração. As manifestações gastrointestinais, como diarreia e vômitos, são mais frequentes em crianças. A febre geralmente ocorre nas primeiras 72 a 96 horas. Pode estar associada a hiperemia conjuntival e coriza. Sintomas como fraqueza, tosse seca e mal-estar podem persistir por semanas após a resolução do quadro. A ocorrência de miosite e rabdomiólise é rara e pode desenvolver falência renal e dificuldade de deambulação por acometimento da musculatura proximal dos membros inferiores. Há casos de encefalite associados à gripe, ocorrendo durante o quadro ou, na maioria dos casos, de 2 a 3 semanas após. Essa encefalite é denominada letárgica e caracteriza-se pela tríade clássica de febre, letargia e movimentos anormais do globo ocular (este é o mais frequente, ocorrendo em cerca de 75% dos casos).

Para adultos, o período de infectividade é de cerca de cinco dias e inicia concomitantemente aos sintomas. Para crianças, pode ser de até 10 dias e iniciar antes mesmo do surgimento de qualquer manifestação clínica. Em

pacientes imunossuprimidos, esse período pode variar de semanas a meses.³ Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o vírus pode causar descompensação infecciosa do quadro. Estima-se que o vírus *influenza* seja responsável por cerca de 25% das exacerbações de etiologia viral. Embora o mecanismo não esteja bem estabelecido, acredita-se que esteja relacionado a mediadores inflamatórios e a modificações na resposta celular tipo T, aumentando a sensibilidade a outros alérgenos.

O quadro clínico da *influenza* A H1N1 assemelha-se muito ao da *influenza* sazonal. As apresentações clínicas variam desde sintomas respiratórios leves até pneumonias leves a moderadas e quadros súbitos de desconforto respiratório grave. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),⁴ a síndrome respiratória aguda grave ocorre mais comumente em mulheres, com uma maior prevalência entre 15 e 49 anos de idade. Contudo, a grande maioria dos casos são leves e autolimitados.

A ocorrência de pneumonia viral felizmente é rara em casos de gripe sazonal. No entanto, está associada a uma maior gravidade no quadro, pois cursa com destruição do epitélio respiratório, determinando quadros de insuficiência respiratória grave. Em muitos casos, pode haver infecção bacteriana, geralmente posterior à infecção viral, sendo os agentes mais frequentes *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus* do grupo A. Já nos casos de infecção bacteriana pós-gripal, além dos agentes citados, inclui-se também a ocorrência de doença por *Klebsiella pneumoniae*. Embora o *S. pneumoniae* seja o mais prevalente, o *S. aureus* tem papel bastante significativo por estar relacionado aos quadros mais graves.

O raio X de tórax pode evidenciar normalidade, infiltrados intersticiais bilaterais, consolidações, áreas de atelectasias e muitos outros achados. Nos casos graves, pode haver leucopenia e alteração de provas de função hepática. Nos casos leves, o hemograma pode evidenciar resultados normais ou discreta leucocitose, bem como aumento de marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa).

Complicações

As principais complicações relacionadas à doença são as pulmonares, incluindo pneumonia primária (pelo próprio vírus *influenza*) e pneumonias bacterianas secundárias. As complicações neuromusculares e cardíacas são menos frequentes. Os grupos de risco são seguramente mais suscetíveis às complicações (Quadro 66.1).³ A taxa de mortalidade em pacientes com mais de 85 anos, por exemplo, é cerca de 16 vezes maior do que entre pacientes de 65 a 69 anos.^{5,6} Indivíduos com Aids apresentam taxa e duração de hospitalizações maiores do que a população em geral.⁷ Os pacientes transplantados também estão sob alto risco de influenza e suas complicações. Em média, dois terços

desses pacientes desenvolvem pneumonia (seja ela viral ou bacteriana), com uma mortalidade que pode ser de 50%.

Pneumonia viral aguda

A pneumonia viral aguda afeta sobretudo pacientes com mais de 45 anos, cardiopatas, que apresentam sintomas clássicos do *influenza* (febre, tosse pouco produtiva e mialgia). Outras manifestações dessa condição são dispneia e cianose intensas. O raio X evidencia infiltrado difuso, semelhante à congestão pulmonar. A mortalidade, nesses casos, é de cerca de 80%. Os achados anatomopatológicos incluem bronquite necrotizante, membrana hialina, hemorragia e edema intra-alveolares e inflamação intersticial. Síndrome do desconforto respiratório do adulto e disfunção de múltiplos órgãos podem ocorrer em pacientes gravemente doentes e geralmente precedem a morte.

Pneumonia bacteriana secundária

Esse tipo de pneumonia caracteriza-se por recorrência de febre e dispneia após 4 a 14 dias de resolução dos sintomas. Outras manifestações são tosse produtiva e consolidações pulmonares. Os agentes mais comuns são *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* e, ocasionalmente, outros bacilos gram-negativos.

A pneumonia por *S. aureus* é geralmente fulminante e apresenta como sintomas cianose de cor vermelho-cereja ou azul-violeta, expectoração de cor salmão-rósea, sem consolidações pulmonares evidentes. A doença evidencia múltiplos microabscessos. Outro importante fator na patogênese das pneumonias bacterianas é o sinergismo existente entre o vírus *influenza* e os *S. pneumoniae*. A neuraminidase viral cliva o ácido siálico, causando lesão epitelial e exposição de sítios necessários para a aderência dos pneumococos.

Complicações neurológicas

As complicações neurológicas ocorrem raramente e afetam mais crianças. Decorrem fundamentalmente de invasão direta do sistema nervoso pelo vírus. Podem apresentar-se como encefalopatia (síndrome de Reye), encefalomielite, mielite transversa, meningite asséptica,

distúrbios neurológicos focais e síndrome de Guillain-Barré. A apresentação dessas complicações geralmente é rápida, e a taxa de mortalidade é de 30%.

DIAGNÓSTICO

A reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) é o exame indicado pela OMS para a identificação qualitativa do novo vírus *influenza A*, apresentando uma sensibilidade de cerca de 99,3% para a verificação do vírus em secreção naso e orofaríngea. Esse é o único teste que possibilita a confirmação do diagnóstico. O material deve ser coletado nos primeiros dias de início dos sintomas até, no máximo, sete dias.

O teste de imunofluorescência ou Elisa (também conhecido como teste rápido), realizado com material coletado de nariz/garganta, verifica a ocorrência de *influenza* e é mais útil nas primeiras 24 a 48 horas, período no qual há maior viremia nas secreções.

O diagnóstico específico é realizado por meio de cultura viral coletada por *swab* de nariz ou garganta. Esses testes são muito importantes em casos de epidemia, e o resultado é obtido em cerca de 48 horas. Outro teste disponível é o de sorologia comparativa com duas amostras em intervalos de 15 dias ou apenas sorologia convalescente.

Em períodos de surto, o diagnóstico é efetuado sobretudo com base na epidemiologia, nos parâmetros clínicos e laboratoriais, com menor custo e valor preditivo comparável ao de testes de imunofluorescência ou Elisa.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser indicado com base na avaliação clínica do paciente (formas graves) e na existência de fatores de risco. Idealmente, deve ser iniciado nas primeiras 48 horas e mantido em geral por cinco dias. A determinação da duração do tratamento deve ser realizada de modo individual, considerando-se a gravidade do caso e a resposta à terapia. Assim, sabe-se também que pacientes obesos necessitam de doses mais elevadas do antiviral, pois a absorção é errática.¹ Em pacientes hospitalizados, deve-se começar o tratamento ainda que tenham se passado mais de 48 horas do início dos sintomas, uma vez que o tratamento não se destina apenas para combater a doença, mas também para reduzir o risco de disseminação da infecção no ambiente hospitalar. O uso de antivirais específicos (inibidores da neuraminidase), principalmente para casos moderados a graves, diminui as taxas de morbidade e mortalidade da doença.

Há duas classes de drogas disponíveis para o tratamento de infecções causadas por *influenza*: os inibidores

QUADRO 66.1 Populações que apresentam maior risco para desenvolver complicações

- Crianças com menos de 5 anos de idade
- Idosos (com mais de 65 anos de idade)
- Obesos (índice de massa corporal > 40)
- Imunossuprimidos (Aids, neoplasias, medicamentos)
- Indivíduos com hemoglobinopatias, diabetes melito, cardiopatias, pneumopatias e insuficiência renal crônica
- Gestantes e puérperas

da neuraminidase (oseltamivir, zanamivir, peramivir e outros) e os inibidores da hemaglutinina (amantadina e rimantadina). As antigas adamantinas (amantadina e rimantadina) não são recomendadas habitualmente, pois a quase totalidade dos vírus *influenza* A (H3N3) são resistentes a esses medicamentos, e estes são inefetivos contra os vírus *influenza* B.⁸ Além disso, o vírus *influenza* H1N1 também é resistente às amantadinas.

■ Inibidores da neuraminidase

Como a neuraminidase viral apresenta um significativo papel na superinfecção bacteriana, o tratamento com esse tipo de drogas reduz também o risco de infecção bacteriana secundária.

Oseltamivir. No Brasil, preconiza-se o uso de oseltamivir, inibidor da neuraminidase que apresenta a grande vantagem da administração por via oral. Ainda que não tenha sido registrada no Brasil, já é relatada a resistência do vírus *influenza* A (H1N1) ao oseltamivir.

O oseltamivir em geral é administrado em uma dose de 75 mg, duas vezes ao dia, durante cinco dias. Em pacientes com *clearance* de creatinina entre 10 e 30 mL/min, a dose diária deve ser reduzida à metade. Já para pacientes em regime dialítico (hemodiálise ou diálise peritoneal), recomenda-se dose extra após cada sessão. Os eventos adversos mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia. Está indicada dose extra para pacientes que apresentem episódios de vômitos até 1 hora após a ingestão do medicamento. Nos casos de H1N1, a dose pode ser dobrada.

Zanamivir. Ainda não há relatos de resistência do *influenza* a esse medicamento. Contudo, apresenta o inconveniente da utilização por via inalatória, sendo de difícil administração para crianças ou pacientes muito debilitados, e é contraindicado para pacientes com hiper-reatividade de vias aéreas.

Peramivir. Esse fármaco ainda não está disponível no Brasil. É o anti-influenza de maior potência *in vitro*. Apresenta como inconveniente a administração por via intravenosa.

PROFILAXIA

Deve-se ressaltar a importância da realização de medidas gerais higiênicas. Medidas simples, tais como uso de álcool para lavagem das mãos após contato com indivíduos, uso de luvas, avental e máscara comum no contato com doentes, são eficazes para evitar a transmissão da doença. Da mesma forma, alguns hábitos devem ser reforçados. Nesse caso, não levar a mão à boca ou ao nariz é extremamente recomendável.

O principal veículo na prevenção, além das medidas gerais, é a vacinação. A realização da vacina na população reduz o número de internações, morte e complicações (infecciosas ou não). É considerada o método mais eficaz contra o *influenza* e suas complicações.¹ Deve-se priorizar a vacinação de grupos que apresentam maior risco de desfecho fatal (estratégia baseada no risco). Há dois tipos de vacinas: a trivalente inativa (utilizada no Brasil) e a vacina de vírus vivo atenuado. Ambas são de boa tolerabilidade. A vacina de vírus vivo atenuado é a mais eficaz, proporcionando 30 a 50% a mais de proteção, sendo, ainda, administrada por via inalatória (menos invasiva). Além disso, apresenta melhor *performance* com relação à proteção cruzada.

De acordo com o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),⁹ nos Estados Unidos, a vacina para *influenza* é recomendada para todas as pessoas com 50 anos ou mais, crianças e adolescentes entre 6 meses e 18 anos, e pessoas entre 19 e 49 anos de idade portadoras de comorbidades, gestantes, trabalhadores de casas de cuidados de saúde ou contactantes de pessoas de alto risco. Embora as crianças com menos de 6 meses não possam efetuar a vacinação, recebem a imunidade materna por meio de amamentação.

A vacina é formulada anualmente com base nas cepas mais prevalentes no último ano. Por vezes, uma nova variante surge após a conclusão da fórmula vacinal e pode ser esta a cepa responsável pelos surtos, pois a população não estará imune à ela. Em 2011, por exemplo, a vacina foi criada com duas cepas de *influenza* A (H1N1 e H3N2) e uma cepa de *influenza* B. A replicação viral ocorre em embrião de galinha, por isso há a contraindicação vacinal a alérgicos a componentes do ovo. Para a vacina trivalente inativa, a proteção vacinal ocorre em cerca de 2 a 3 semanas, com pico entre 8 a 12 semanas em 70 a 90% dos vacinados até 65 anos.¹ Para que haja máxima proteção, a vacina deve ser aplicada antes que o vírus da *influenza* esteja disseminado. Reações locais (dor, rubor, formação de tumoração) são relatadas por até 60% dos vacinados e duram até 48 horas. Há relatos de caso de síndrome de Guillain-Barré pós-vacinal, como ocorre com outras vacinas.

A vacina com vírus vivo atenuado não contém timersal (composto com mercúrio) e pode ser realizada apenas por pessoas saudáveis, sendo contraindicada para pacientes com menos de 5 anos, gestantes, imunossuprimidos (incluindo os que realizam terapia imunossupressora), portadores de doenças crônicas ou alérgicos a algum componente vacinal.

A quimioprofilaxia está indicada em casos específicos e é realizada com oseltamivir, na dose de 75 mg por dia, durante 10 a 14 dias após a última exposição conhecida ao vírus. A despeito das indicações, deve-se ponderar o uso de quimioprofilaxia, pois pode-se estar subtratando pacientes com grandes chances de apresentar a doença,

além de induzir resistência aos antivirais disponíveis (fato já observado em países como o Japão, no qual foi liberada a quimioprofilaxia em massa).¹ Pessoas vacinadas com a vacina trivalente inativada depois de iniciada a circulação viral na comunidade devem realizar quimioprofilaxia por 14 dias, período necessário para o desenvolvimento de resposta antigênica no soro. Para os que receberam vacina de vírus vivo atenuado, a profilaxia é dispensável, pois estudos apontam que o desenvolvimento de imunidade é praticamente imediato.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Após a realização de exame físico, foram coletados *swabs* de secreção orofaríngea, instalou-se suporte ventilatório por cateter nasal e realizou-se estabilização inicial do paciente. Foi iniciada antibioticoterapia empírica para pneumonia por germes da comunidade (cefuroxima e azitromicina) e oseltamivir.

O teste rápido para antígeno de *influenza* e a imunofluorescência para anticorpos contra *influenza A* evidenciaram resultados positivos. O tratamento inicial foi mantido, havendo melhora gradual dos sintomas respiratórios e do mal-estar geral. No segundo dia de internação, o RT-PCR foi positivo para *influenza A H1N1*. O paciente apresentou progressão sem necessidade de oxigênio suplementar e sem febre. Ele recebeu alta, após a conclusão do tratamento por cinco dias.

Passados 10 dias, o paciente retornou ao hospital devido a início súbito de febre, dispneia intensa e tosse úmida e produtiva, com expectoração de cor amarelada. Evidenciaram-se leucocitose pronunciada e marcadores inflamatórios elevados. A parte do raio X de tórax, foi verificado foco de consolidação em base direita. O paciente foi manejado para pneumonia bacteriana secundária ao quadro de *influenza*. Iniciou-se, então, antibioticoterapia precoce, havendo melhora nos dias seguintes.

Conforme exposto no caso clínico, os sinais e os sintomas sugestivos de *influenza*, sobretudo em períodos de epidemia, são fortes indicadores da doença e suficientes para iniciar o tratamento. Este deve ser sempre realizado o mais precocemente possível, iniciado quando houver suspeita diagnóstica, não havendo motivos para retardar seu início. A administração dos inibidores da neuraminidase é indicada, e a preferência, no momento, devido a facilidade posológica, é para o oseltamivir.

Em geral, os episódios de gripe são leves a moderados, apresentando resposta adequada ao tratamento. Contudo,

pode haver, semelhantemente ao caso exposto, diversos sintomas constitucionais, inespecíficos, comuns a múltiplas comorbidades (p. ex., febre, prostração, mal-estar geral).

Não são raras as ocorrências de complicações, sendo as pneumonias bacterianas frequentes e, até mesmo, previsíveis no desenvolvimento de um paciente recentemente tratado para *influenza* ou ainda em tratamento. As complicações devem ser prontamente reconhecidas e tratadas, reduzindo a incidência de desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et. al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA*. 2004;292(11):1333-40.
2. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*. 1933;222(5732):66-68.
3. Skiest DJ, Kaplan P, Machala T, Boney L, Luby J. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS*. 2001;12(10):646-50.
4. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.
5. Klein MB, Lu Y, DelBalso L, Coté S, Boivin G. Influenza virus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):234-40.
6. Golden MP, Sajjad Z, Elgart L. Influenza human immunodeficiency virus infection: absence of HIV progression after acute influenza infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32(9):1366-70.
7. Uyeki TM, Sharma A, Brandt JA. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2009. A 29-year-old man with fever and respiratory failure. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2558-69.
8. Weinstock D, Zuccotti G. Adamantane Resistance in Influenza A. *JAMA*. 2006;295(8):934-6.
9. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR7-):1-60.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Glezen PW. Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2579-85.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
- Rothnberg MB, Haessler SD, Brown, RB. Complication of viral influenza. *Am J Med*. 2008;121(4):258-64.

Hepatites virais

Eduardo Sprinz

Leonardo da Silva Marques

CASOS CLÍNICOS

A) Um paciente do sexo masculino, 47 anos, sem doenças prévias conhecidas, chega à consulta com queixa de dor abdominal e "amarelão". Refere uso esporádico de álcool; nega tabagismo e uso recente de drogas ilícitas, porém foi usuário de drogas injetáveis há mais de 20 anos. Mantém relações sexuais sem preservativos e sem parceira fixa.

Relata início de fraqueza, vômitos e mal-estar há aproximadamente 10 dias, acompanhado de febre e aparecimento, 4 dias depois, de colúria e acolia. Relata ter ficado com escleras ictéricas há 2 dias e inapetente. Ao exame físico, apresentava escleras ictéricas e se encontrava desidratado. Abdome depressível sem massas palpáveis, com ruídos adventícios aumentados. Aparelho cardiovascular e respiratório sem alterações; extremidades aquecidas e sem edema. Frequência cardíaca de 102 bpm; pressão arterial de 124/78 mmHg deitado e 110/60 mmHg em pé; frequência respiratória de 18 rpm; saturação de oxigênio de 99% em ar ambiente.

Foram realizados alguns exames laboratoriais: hematócrito 38%; hemoglobina 13,1 g/dL, 14100 leucócitos totais (6% bastões, 80% segmentados, 10% linfócitos); aspartato-aminotransferase (AST) de 970 U/L, alanino-aminotransferase (ALT) de 1457 U/L, bilirrubina total de 19 mg/dL (fração direta 14mg/dL; indireta 5mg/dL), fosfatase alcalina de 320 U/L, gama-glutamilttransferase (GGT) de 184U/L, tempo de protrombina 98%; 12,4 segundos. Sorologias demonstraram HBsAg positivo, Anti-HBS negativo, Anti-HBc IgM positivo; HBeAg positivo; HAV IgM negativo e IgG positivo; anti-HCV positivo.

B) Um paciente do sexo masculino, 48 anos, branco, motorista de caminhão, casado e pai de dois filhos, relata início de artralgias nas mãos há aproximadamente 1 mês. Negava edema ou hipermia articular. Conjuntamente, cansaço e indisposição para o trabalho. Nega queixas urinárias ou respiratórias. Usuário de álcool eventual, relata que há 25 anos fez uso de drogas injetáveis e no mesmo momento, realizou tatuagem na perna esquerda. Nega tabagismo. Atualmente hipertenso controlado em uso de hidroclorotiazida 25 mg ao dia. Na história familiar, pai, 78 anos, portador de hipertensão e mãe, 78 anos, com diabetes. Há 30 anos realizou laparotomia em razão de ferimento por arma branca em tentativa de assalto. No exame físico, apresentava mucosas coradas, hidratado, eupneico. Ausculta pulmonar normal e cardíaca sem alterações. Abdome depressível, sem macicez móvel e fígado não palpável. Extremidades aquecidas. Pressão arterial 128/72 mmHg; frequência cardíaca de 90 bpm. Foram realizados alguns exames laboratoriais: hematócrito 38%; hemoglobina 13,1 g/dL, 8100 leucócitos totais (1% bastões, 80% segmentados, 10% linfócitos); AST 40 U/L, ALT 59 U/L, Bilirrubina total 1,2mg/dL (fração direta 0,8mg/dL; indireta 0,4mg/dL), fosfatase alcalina 112 U/L, GGT 184U/L, tempo de protrombina 98%; 12,4 segundos. Devido à leve elevação de aminotransferases, foram realizadas sorologias para hepatite que demonstraram: HBsAg negativo, Anti-HBS positivo, Anti-HBc IgG positivo; HAV IgM negativo e IgG positivo; anti-HCV positivo.

Na suspeita de infecção crônica pelo vírus da hepatite C, seguiu-se com a realização de PCR no sangue, que confirmou a presença do vírus e detectou o genótipo 1. Na sequência, biópsia hepática foi realizada evidenciando atividade moderada e fibrose periportal com envolvimento de alguns septos hepáticos.

DEFINIÇÃO

Apesar de existirem inúmeras infecções que afetam o fígado, como mononucleose infecciosa, febre amarela, citomegalovírus, entre outras, as hepatites virais constituem um pequeno grupo de vírus hepatotrópicos. Esses agentes causam um padrão clínico semelhante, tanto em casos de infecção aguda quanto crônica, reservando particularidades para o modo de transmissão e para as características histopatológicas e imunológicas.

ETIOLOGIA

Os cinco principais agentes causadores das hepatites virais são os seguintes: vírus da hepatite A (HAV), da hepatite B (HBV), da hepatite C (HCV), agente delta (HDV) e vírus da hepatite E (HEV). À exceção do HBV, que é um vírus de DNA, todos os outros são vírus de RNA. Na Tabela 67.1, tem-se a classificação e a comparação dos diferentes tipos de hepatites.

As hepatites virais podem ser classificadas em agudas e crônicas. Todos os agentes podem causar hepatite aguda, sendo mais comuns os tipos A, B e E; em contrapartida, as hepatites crônicas são causadas praticamente pelos tipos B, C e delta (D), sendo os demais vírus responsáveis por uma inexpressiva (quase nula) parte delas. As hepatites A, B e E podem estar associadas a um quadro de hepatite fulminante.

PATOGÊNESE

Apesar de o vírus da hepatite ser hepatotrópico, a lesão hepática não é causada por dano citopático direto. A principal causa de dano celular é realizada por mediadores inflamatórios. A reação é comandada por células T, pois o hepatócito infectado expressa genes virais na sua superfície. Citocinas pró-inflamatórias, células *natural killer (NK)* e anticorpos celulares tem um papel principal na lesão necroinflamatória, ligando-se a esse antígeno expresso na parede celular do hepatócito. Essa reação inflamatória gera três tipos de resposta imunológica: eliminação viral, hepatite fulminante com necrose hepática por hiperativação imune e cronificação da infecção em razão da pobre resposta do hospedeiro.

CLASSIFICAÇÃO

Várias síndromes clínicas podem desenvolver-se após a exposição aos vírus causadores de hepatite:

- Estado de portador: sem doença clinicamente evidente ou com hepatite crônica;
- Infecção assintomática: apenas evidências sorológicas;
- Hepatite aguda: anictérica ou ictérica;
- Hepatite crônica: com ou sem progressão para cirrose;
- Hepatite fulminante: necrose hepática submaciça ou maciça com indicação para terapia antiviral (hepatites B e C) e/ou para transplante hepático.

TABELA 67.1 Tipos de hepatites e comparação entre suas principais características

Hepatites virais				
Vírus	Classificação do vírus	Modo de infecção	Período de incubação	Comentários
HAV	Hepatovírus	Fecal-oral	2 a 4 semanas	Não há estado de portador
HBV	Hepadnavírus	Sangue, sexual, materno-fetal, percutânea	6 a 24 semanas	Estado de portador associado a hepatocarcinoma
HCV	Flavivírus	Sangue, pecutânea, sexual (menos comumente) e desconhecida	2 a 26 semanas	Portador associado a hepatocarcinoma
HDV	Deltavírus	Sangue	2 a 12 semanas	Necessária Infecção concomitante ao vírus B
HEV	Calicivírus	Fecal-oral	6 a 8 semanas	Não há estado de portador

HEPATITES AGUDAS

■ Sinais e sintomas/quadro clínico

O quadro clínico das hepatites agudas é bastante sobreponível, por isso elas são descritas em conjunto. Os pacientes com essa hepatite apresentam sintomas que variam desde oligossintomáticos até insuficiência hepática aguda fulminante. Embora não haja necessidade de que todas elas sejam diagnosticadas, a sequência normal das hepatites desenvolve-se em três fases subsequentes: prodrômica, ictérica e de convalescença. No Quadro 67.1, constam as alterações nas provas de função hepática.

Prodrômica

Os sintomas prodrômicos da hepatite viral aguda são sistêmicos e muito variáveis: anorexia, náuseas, vômitos, fadiga, mal-estar, artralgias, mialgias, cefaleia, fotofobia, faringite, tosse e coriza podem preceder a icterícia em uma a duas semanas. Febre baixa entre 38° e 39°C está mais associada à hepatite A. Urina escura (colúria) e fezes esbranquiçadas (acolia) podem anteceder a icterícia clínica em 1 a 5 dias.

Ictérica

Com o aparecimento da icterícia, os sintomas constitucionais geralmente diminuem, e o fígado aumenta, causando dor no hipocôndrio direito. Adenomegalias cervicais e esplenomegalia ocorrem em até 20% dos casos. As enzimas hepáticas geralmente apresentam valores muito elevados, e as aminotransferases (AST e ALT) podem atingir valores superiores a 1.000 UI/L a partir de duas semanas após a exposição. Elas podem permanecer elevadas por até sete semanas. Os valores de bilirrubinas podem chegar a 20 mg/dL, e continuar elevados mesmo com o decréscimo

nos níveis das aminotransferases. O valor absoluto das enzimas hepáticas não apresenta relação com o prognóstico ou com a gravidade da hepatopatia.

Convalescença

Essa hepatite é caracterizada pela percepção, por parte do paciente, de uma melhora clínica (resolução da acolia, colúria e icterícia) e de restituição dos parâmetros laboratoriais (decréscimo da bilirrubina e das aminotransferases). Por definição, os sinais e os sintomas clínicos não podem durar mais de seis meses, o que obrigaria a investigação de hepatite crônica.

HEPATITE A

■ O vírus

O vírus da hepatite A (HAV), com cerca de 27 a 32 nm, pertence ao gênero hepatovírus da família dos picornavírus. É um vírus RNA com filamento único, pequeno e sem envólucro. Localiza-se no citoplasma do hepatócito, onde se replica.

■ Epidemiologia e transmissão

A faixa etária de indivíduos que mais são afetados por esse vírus é entre 5 e 14 anos de idade. É um vírus causador de epidemias, devido ao modo de transmissão primordial por via fecal-oral, por meio do consumo de alimentos e de água contaminados. Regiões com condições sanitárias precárias ou inadequadas podem apresentar surtos da doença, principalmente em crianças. Nessas localidades, em torno de 90% das crianças com menos de 10 anos podem ser portadoras de sorologia positiva para HAV, apesar de nunca terem desenvolvido a doença. O contato interpessoal também pode predispor ao contágio quando não são respeitadas as normas de higiene. No total, cerca de 25% das hepatites agudas são causadas por esse agente.

O HAV apresenta um período de incubação de aproximadamente quatro semanas, sendo sua replicação no fígado, ocorrendo também na bile, nas fezes e no sangue no final do período de incubação e na fase pré-clínica. O principal período contagioso da infecção é imediatamente antes do início da fase de icterícia (amarelão).

■ Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico sorológico é realizado por radioimunoensaio, em que anticorpos específicos são medidos. Há anticorpos IgM no início dos sintomas, marcando a infecção aguda pelo HAV, e os níveis podem permanecer elevados até 12 meses após o diagnóstico da doença. Não ocorre mais excreção fecal do vírus quando os valores de IgM elevam-se. Os anticorpos IgG surgem cerca de 30 dias

QUADRO 67.1 Hepatite aguda: alterações nas provas de função hepática

Aminotransferases: os valores aumentam depois da segunda semana de contágio, podendo atingir mais de 10 vezes os valores normais. Geralmente, em casos de hepatites virais agudas, os valores de ALT são mais altos do que os de AST, ao contrário da hepatite alcoólica (AST > ALT).

Bilirrubinas: os níveis aumentam à custa da fração direta (em média 10 mg/dL).

Fosfatase alcalina: as taxas aumentam mais em quadros obstrutivos das vias biliares. O aumento acentuado ou persistente deve estimular a busca por obstrução do trato biliar.

GGT: os níveis aumentam em qualquer doença hepática, não diferenciando as hepatites de outras hepatopatias.

Tempo de protrombina (TP): normal ou pouco alterado nos casos agudos. Em quadros crônicos, aumenta à medida que a doença hepática progride.

após a infecção, e seus níveis permanecem estáveis pelo resto da vida, servindo como marcador de imunidade e exposição ao HAV. Somente o achado de anticorpos IgM anti-HAV confirma o diagnóstico de hepatite A aguda; portanto apenas a existência do IgG anti-HAV não indica a ocorrência da doença. A Tabela 67.2 mostra a interpretação dos resultados sorológicos.

■ Tratamento

O quadro dessa doença é autolimitado, não sendo necessário tratamento específico. Recomenda-se isolamento apenas em casos de incontinência fecal por aproximadamente sete dias. Raramente é necessária a hospitalização do paciente. O prognóstico é bom, com resolução sem sequelas de todos os casos de hepatite aguda não fulminante. A hepatite A não se desenvolve para a forma crônica.

Pode-se realizar profilaxia da hepatite A, com imunização passiva por imunoglobulinas (IgG) ou ativa por vacinação com vírus mortos. As preparações de gamaglobulina imune comum devem ser administradas em até seis dias da exposição para se obter melhor ação protetora. No Quadro 67.2, estão listadas as principais indicações para vacinação e imunoglobulina em pessoas com contato com hepatite A aguda.

HEPATITE B

■ O vírus

O vírus da hepatite B é composto de DNA e pertence à família dos Hepadnavírus. O genoma de DNA desse organismo contém dupla fita parcialmente circular. Em vez de multiplicar-se diretamente a partir do DNA, ocorre uma transcrição reversa (realizada a partir da DNA-polimerase), em que há formação, a partir de moldes de DNA, de partículas de RNA. Estas são encapsuladas e liberadas pelo hepatócito. O HBV contém três antígenos muito significativos clínica e prognosticamente:

- **HBsAg:** proteína expressa pelo invólucro do vírus, que é um antígeno de superfície, produto do gene S do HBV, liberado na circulação sob a forma de

TABELA 67.2 Hepatite A – interpretação dos resultados sorológicos

Anti-HAV total	Anti-HAV IgM	Interpretação
+	+	Infecção pela hepatite A recente
+	-	Infecção passada pela hepatite A
-	-	Ausência de contato/ imunidade à hepatite A

QUADRO 67.2 Principais indicações para a prevenção de hepatite A (idealmente toda a população deveria estar protegida)

- Hepatopatia crônica
- Coagulopatias
- Fibrose cística
- Transplantes
- Doadores vivos de órgãos
- Portador de HCV/HBV
- HIV < 13 anos
- Doenças de depósito
- Imunossupressão
- Hemoglobinopatias

partículas esféricas ou tubulares. Quando seu anticorpo anti-HBs aparece no soro, indica cura do quadro agudo de hepatite, e não desenvolvimento de doença crônica.

- **HBeAg:** originado do cerne do vírus (nucleocapsídeo). A existência desse antígeno indica replicação viral ativa persistente, determinando grande infectividade e contribuindo para evolução para doença crônica. O surgimento do anti-HBe é indício de que a quantidade de vírus diminuiu.
- **HBcAg:** antígeno do núcleo do vírus, que contém fita de DNA, DNA-polimerase e HBeAg. Não pode ser identificado no sangue, pois não é secretado e faz parte da estrutura do vírus, mas o anticopro anti-HBc pode. A persistência de anti-HBc IgM indica desenvolvimento de quadro crônico.

Contra todos esses antígenos, há formação de anticorpos pelo sistema imunológico: anti-HBs, anti-HBc e anti-HBe.

O **HbsAg** indica presença ativa do vírus B no organismo, sendo a principal ferramenta diagnóstica da hepatite B.

O aparecimento do **anti-HBs** ocorre após o desaparecimento do HBsAg e é marcador de não cronificação da hepatite B.

O **HBeAg** caracteriza uma grande quantidade de vírus no sangue (alta replicação viral), indicando alta infectividade.

O **anti-HBe** marca uma fase de redução na quantidade de HBV no organismo, portanto de baixa infectividade.

A persistência de PCR positivo para HBV após seis meses indica desenvolvimento da doença para a forma crônica.

O HBcAg não pode ser medido.

O Anti-HBc divide-se em:

IgM: presença de infecção ativa – diagnóstico de hepatite B aguda.

IgG: contato, em algum momento, com vírus da hepatite B.

Assim como os outros vírus da hepatite, a lesão celular é causada por mediadores inflamatórios. Em infecções agudas, a resposta dominante é feita por linfócitos CD4+, através de destruição citolítica; em infecções crônicas, linfócitos CD8+ dominam, produzindo uma fraca resposta imunológica, que é insuficiente para eliminar o vírus, mas capaz de manter uma lesão celular persistente.

■ Epidemiologia e transmissão

O Brasil apresenta duas faixas distintas de prevalência de hepatite B. Uma zona é intermediária, composta pelas regiões sul e sudeste, e uma de alta, como a região amazônica e o oeste catarinense. A existência do vírus foi evidenciada em todos os fluidos corporais, como saliva, sêmen, fluido vaginal, entre outros. As principais formas de contato são a via parenteral (sanguínea) e a sexual. O compartilhamento de escovas de dente, lâminas de barbear e principalmente de seringas entre usuários de drogas injetáveis também compõem significativa parcela na cadeia de transmissão. A contaminação perinatal durante a passagem pelo canal de parto ou ainda na vida intrauterina é outra forma de contágio em que até 90% das mães infectadas transmitem a doença para as crianças. A transmissão via transfusão sanguínea, que era comum nas décadas de 1960 e 1970, decaiu muito após a triagem rotineira do sangue ou de seus derivados. Os portadores crônicos do vírus apresentam altos níveis de HBsAg no sangue, constituindo importantes reservatórios do vírus.

■ Diagnóstico e sorologias da hepatite B

Antes de conhecer o quadro clínico e os principais achados das infecções crônicas e agudas pelo HBV, é importante saber sobre o quadro sorológico e seus principais marcadores. Ele é composto pelos antígenos apresentados anteriormente e seus respectivos anticorpos que, medidos e associados a uma linha temporal, são significativos preditores de evolução e prognóstico da doença causada por esse vírus.

O primeiro elemento identificado no soro dos pacientes infectados é o HbsAg, que se apresenta um a dois meses após a entrada do vírus, indicando a incubação viral, não persistindo além de seis meses. Após a primeira ou segunda semana de identificação de HbsAg, há o aparecimento do anti-HBc, inicialmente com predominância da classe IgM, apontando infecção recente pelo vírus. Após três meses, a quantidade de anticorpos IgM do anti-HBc diminui progressivamente, permanecendo detectáveis os anticorpos IgG durante toda a vida, como cicatriz da infecção passada pelo HBV. Outro marcador sorológico que aparece concomitantemente ao HbsAg é o HbeAg, que indica elevada quantidade de HBV no organismo e alta taxa de replicação viral. Esse marcador é paulatinamente substituído pelo anti-HBe, o que reduz de forma considerável a replicação viral. Em até seis meses pós-infecção, não é mais possível verificar o HbsAg, mas sim o anticorpo anti-HBs, sinal de imunidade ao HBV, o qual persiste por toda a vida. Dessa forma, a evidência sorológica de infecção anterior é obtida pelos seguintes resultados: HbsAg-negativo, anti-HBc IgG-positivo, anti-HBs-positivo e anti-HBe-positivo (esses dois últimos podem diminuir com o tempo). A Figura 67.1 evidencia a evolução dos marcadores da hepatite B.

Quando o quadro cronifica, ou seja, o vírus permanece na circulação, o indivíduo passa a ser um portador crônico do vírus. Arbitariamente, a hepatite B crônica é caracterizada pela presença do HBsAg detectável no sangue por mais de seis meses. Nesses casos, não há o desenvolvimento do anti-HBs. Havendo HBeAg, são evidenciadas elevadas quantidade de vírus e replicação viral (indica progressão e alta infectividade). Classicamente, nessa fase, o anti-HBc IgG é encontrado, configurando a origem infecciosa do vírus e a passagem pela fase aguda. Em resumo, o diagnóstico de hepatite B crônica é confirmado pelos seguintes resultados sorológicos: HBsAg-positivo, anti-HBs-negativo, HBeAg-positivo ou negativo, anti-HBe-positivo ou negativo e anti-HBc IgG-positivo.

Entre a dosagem dos marcadores sorológicos da hepatite B, pode ocorrer um fenômeno denominado janela imunológica. Esse fenômeno é o intervalo de tempo entre a negatificação do HBsAg e o aparecimento do anti-HBs.

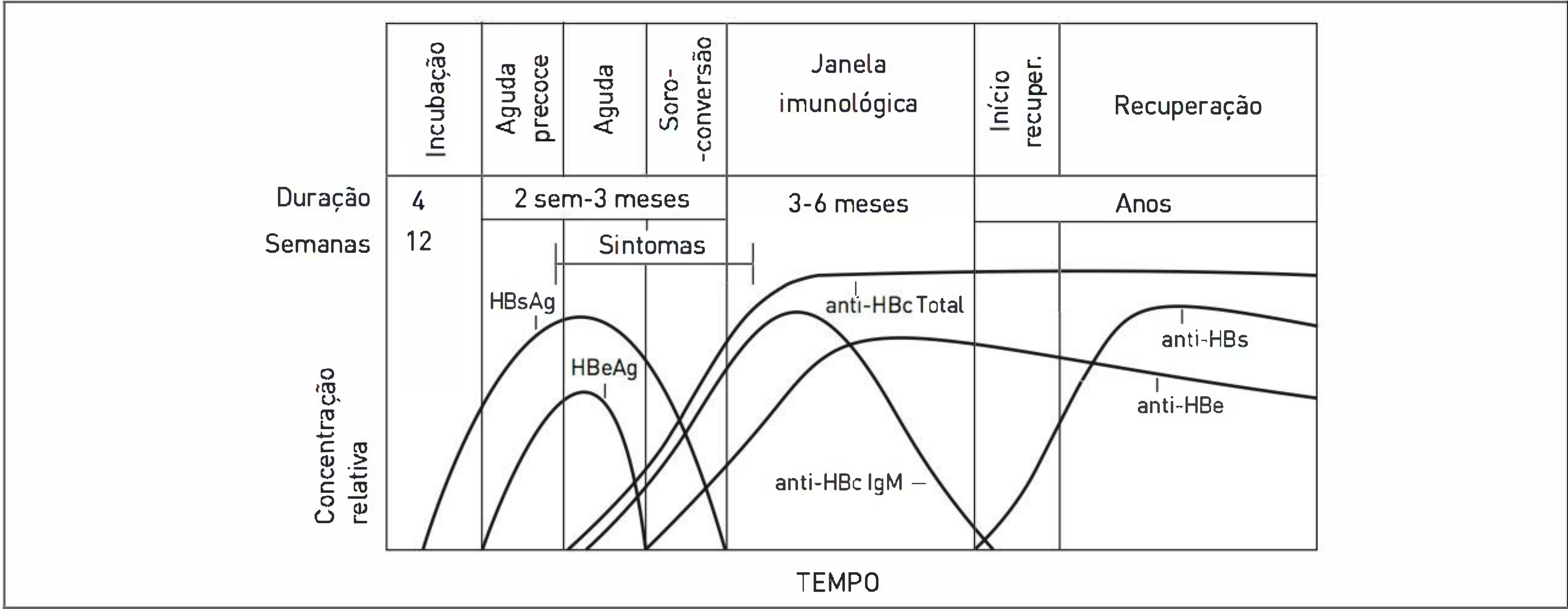


FIGURA 67.1
Evolução dos marcadores na hepatite B após a exposição.

Nesse período, ambos podem apresentar resultados negativos, mascarando uma hepatite aguda em remissão. A confirmação, nesses casos, é proporcionada pela dosagem do anti-HBc IgM, que evidencia resultado positivo.

Na Figura 67.2 é apresentado um resumo dos resultados dos testes para diagnóstico de Hepatite B.

■ **Tratamento e profilaxia**

Assim como para todos os casos de hepatites, o tratamento para o quadro agudo ainda é de suporte. Em casos mais graves, antivirais, tais como tenofovir ou entecavir, podem ser utilizados. Já para o quadro crônico, o tratamen-

to específico é indicado para os pacientes com viremia plasmática do HBV mais alta (> 10.000 cópias/mL), replicação viral ativa (HBeAg positivos) e com alterações de enzimas hepáticas (dano hepatocitário crônico), objetivando cura clínica e não progressão do quadro para cirrose e câncer hepatocelular. Dependendo da situação, os medicamentos de escolha são interferon-alfa, lamivudina (3TC), tenofovir e entecavir. O objetivo principal do tratamento final é obter resultados negativos para HBsAg e positivo para anti-HBs (alcançado na minoria dos casos). No entanto, a diminuição da viremia, principalmente para níveis inferiores a 10.000 cópias/mL, é benéfica e reduz o risco de desenvolvimento de complicações (cirrose e carcinoma hepatocelular).

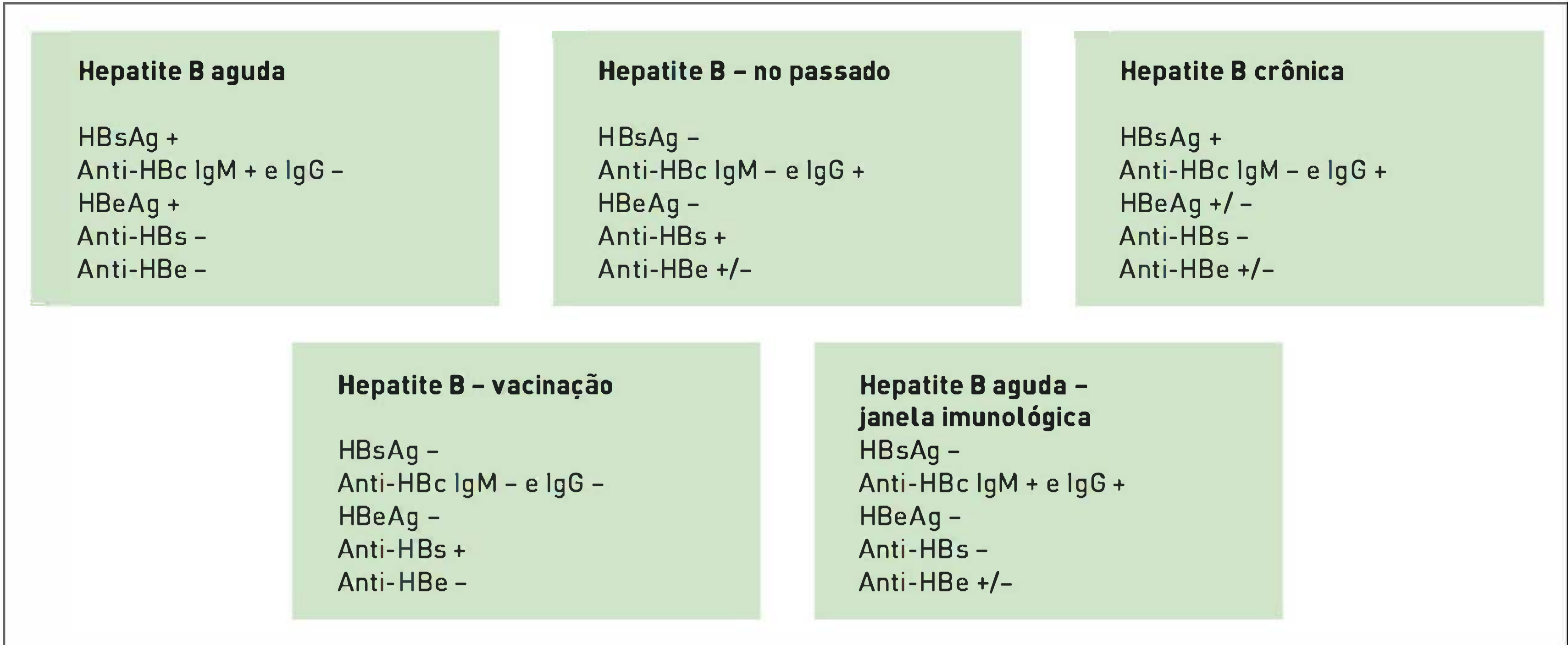


FIGURA 67.2
Resultados dos testes para diagnóstico de hepatite B.

A profilaxia da infecção pelo vírus da hepatite B pode se realizado por meio de dois mecanismos: imunização ativa pela vacina contendo partes dos antígenos do vírus e imunização passiva, pela imunoglobulina injetável. A vacinação já está incluída no calendário vacinal do Ministério da Saúde do Brasil, em esquema composto por três doses, conforme Quadro 67.3. Nos casos de resposta satisfatória à vacinação, há o desenvolvimento de anti-HBs (níveis superiores a 15 UI/mL são protetores). Os indivíduos vacinados não serão afetados pela doença por, no mínimo, 10 anos e devem realizar novamente esse procedimento com uma dose de reforço (exceto naqueles em que houver persistência de anti-HBs protetor). A imunoglobulina é indicada para recém-nascidos de mães portadoras de HBsAg-positivo logo após o parto, juntamente à primeira dose da vacina, porém em locais musculares diferentes.

Teste de reação em cadeia da polimerase – PCR

Terapia inicial para HBV crônica

- Interferon peguilado: uma ampola subcutânea, uma vez por semana, por 48 semanas.
- Tenofovir ou adefovir (eficácia inferior ao tenofovir) com ou sem lamivudina (sem estudo que documente que a associação de medicamentos seja superior): por tempo indeterminado.
- Entecavir: por tempo indeterminado.

Indicações de tratamento para HBV crônica

- Idade > 2 anos
- HBsAg (+) por mais 6 meses
- HBeAg (+) ou HBV-DNA > 10.000
- ALT/AST > 2 vezes limite superior
- Biópsia com fibrose/atividade moderada

HEPATITE C

■ O vírus

Prevalência dos sorotipos mais significativos no Brasil

- Genótipo 1 – 60%
- Genótipo 2 – 5%
- Genótipo 3 – 35%

QUADRO 67.3 Vacinação da hepatite B – Ministério da Saúde

- Primeira dose: ao nascer (até 12h)
- Segunda dose: 1 mês de vida
- Terceira dose: 6 meses de vida

Obs.: mesmo intervalo de tempo em adultos.

O vírus da hepatite C pertence à família dos Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*, composto por um envelope lipídico que contém um RNA de cadeia simples. Existem 11 genótipos de HCV diferentes, com 76 sorotipos. Entre esses, os sorotipos mais significativos clinicamente no Brasil são o genótipo 1, 2 e 3. Eles diferem principalmente em relação à resposta ao tratamento, e não ao potencial agressor do sorotipo. Os genótipos 1 e 4 ainda (praticamente inexistentes entre nós) são os que menos respondem à terapia antiviral. A elaboração de uma vacina efetiva é difícil devido ao alto poder mutagênico.

Da mesma forma que os demais vírus da hepatite, os mediadores inflamatórios são os principais responsáveis pela lesão celular. A cascata inflamatória tem pouca efetividade em eliminar o vírus. Quando isso acontece, os linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos são os principais, pois produzem interfeon-gama intracelular direcionado contra o vírus. Em contrapartida, quando a infecção torna-se crônica, essa resposta imunológica é muito menor e ineficiente em eliminar o HCV.

■ Epidemiologia e transmissão

A prevalência estimada de hepatite C, no Brasil, é em torno de 2% e, no mundo, em torno de 3%. Essa doença causa hepatopatia crônica em 60% dos casos e é a principal responsável por transplante hepático em países desenvolvidos (Fig. 67.3). Até 1987, não se conhecia o vírus da hepatite C, e ela inicialmente foi denominada hepatite não A, não B. Devido a esse fato, ocorreu uma grande taxa de transmissão viral entre receptores de hemoderivados, pois somente passou a existir triagem para esse agente após esse período. Outras formas de transmissão são o uso compartilhado de agulhas por usuários de drogas



FIGURA 67.3 Possibilidade de evolução da hepatite C aguda para câncer de fígado.

intravenosas, a hemodiálise (raro), a transfusão de sangue (hoje incomum), a via sexual (menor que a hepatite B) e, ainda, causas desconhecidas.

■ **Diagnóstico e sorologias**

A maioria dos quadros de hepatite C aguda é assintomático. Quando sintomáticos, apresentam menos chance de cronificação da hepatite C. A taxa de cronificação após contato com o HCV é de 60 a 70% em média. Muitos pacientes não apresentam algum fator de risco identificável, não permitindo uma maior prevenção e diagnóstico precoce.

Há dois métodos de detecção da existência do HCV no soro: o método Elisa, que marca a presença dos anticorpos contra o vírus, e o PCR (amplificação de ácido nucleico), capaz de identificar o RNA viral no sangue do paciente. Como se sabe, os anticorpos podem demorar de 8 a 12 semanas para serem observados no soro, não tornando útil esse exame para diagnóstico do quadro agudo. Para isso, utiliza-se o PCR, que quantifica o vírus na circulação e pode confirmar a infecção aguda.

Como a maioria dos pacientes apresenta quadro assintomático de infecção aguda pelo vírus da hepatite C, o diagnóstico geralmente é realizado quando o quadro já está cronificado. Da mesma forma, o paciente pode permanecer sem manifestar sintomas por anos, diagnosticando a existência do HCV em exames de rotina, como, por exemplo, na hora da doação de sangue por meio da dosagem dos anticorpos anti-HCV.

No caso de os anticorpos permanecerem evidenciando resultados positivos durante toda a vida, torna-se necessário diferenciar a infecção crônica da infecção aguda curada. Essa diferenciação pode ser realizada por meio da dosagem do PCR do RNA viral. Se a infecção tiver ocorrido anteriormente e o paciente não desenvolveu a forma crônica, o resultado será negativo.

Habitualmente, os sintomas da infecção crônica do vírus da hepatite C ocorrem quando já há cirrose, sendo o quadro clínico dessa doença abordado no Capítulo Cirrose e suas complicações.

Na Figura 64.7 é apresentado um resumo dos resultados dos testes para diagnóstico de Hepatite C.

■ **Tratamento e prevenção**

O tratamento agudo do HCV ainda não é rotina. Entretanto, em casos com diagnóstico de hepatite aguda por HCV e persistência de PCR positivo no terceiro mês, deve-se indicar tratamento antiviral. A terapia contra o vírus da hepatite C ainda não é indicada para todos os pacientes portadores crônicos do vírus. No caso de haver o desenvolvimento de medicamentos mais efetivos e com menos efeitos adversos, talvez o tratamento seja universalizado para todos os indivíduos com HCV crônica. Algumas pessoas podem apresentar o vírus por toda a vida, sendo fonte de transmissão, porém sem nunca desenvolver cirrose ou câncer hepatocelular. Atualmente, no Brasil, o tratamento é recomendado para os genótipos 2 e 3 (90% de chance de sucesso) e para o genótipo 1 (40 a 50% de chance de sucesso), que apresentam algum grau de fibrose associado à infecção pelo HCV, diagnosticado diretamente por exame anatomopatológico de tecido hepático ou indiretamente por métodos não invasivos, como o fibroscan. A Tabela 67.3 apresenta a classificação METAVIR de acordo com os achados patológicos. O tratamento é recomendado a partir da classificação F2, uma vez que esta é preditora de progressão para cirrose. Na coinfeção com HIV, o tratamento é recomendado a partir de F1 ou com viremia do HCV elevada (maior que 100.000 cópias/mL). Casos de cirrose presumida (por marcadores clínicos) não necessitam de diagnóstico anato-patológico para indicação de tratamento.

O tratamento-padrão é realizado com duas drogas: o interferon peguilado/convencional, injetável e administrado subcutaneamente (preferência para o peguilado, de administração mais fácil, uma vez por semana, e com percentual maior de sucesso do que o convencional), e a ribavirina, em comprimidos, via oral. A duração do tratamento depende do genótipo do vírus. Para casos com tipo 1, dura em média 12 meses, enquanto para os portadores do genótipo 2 e 3, em torno de seis meses. O tratamento pode ser estendido por até 18 meses em casos com resposta retardada ao tratamento. Para a identificação dos indivíduos que apresentarão resposta adequada ao tratamento, PCR quantitativo em 4 ou 12 semanas é útil. Há resposta rápida quando o PCR, na quarta semana, é indetectável; resposta precoce e diminuição de, pelo

Hepatite C aguda	Hepatite C crônica	Hepatite C curada
Anti-HCV – PCR HCV +	Anti-HCV + PCR HCV +	Anti-HCV +/- (com o tempo diminui) PCR HCV –

FIGURA 67.4
Resultados dos testes para diagnóstico de hepatite C.

TABELA 67.3 Classificação de METAVIR – indicação de tratamento HCV

ATIVIDADE		FIBROSE	
A0	Ausente	F0	Ausente
A1	Atividade leve	F1	Fibrose portal
A3	Atividade Moderada	F2	Fibrose I com raros septos
A4	Atividade Intensa	F3	Numerosos septos
		F4	Cirrose

menos, 100 na viremia após 12 semanas. A resposta lenta ocorre quando os níveis de viremia demoram mais para reduzir, mas que em 24 semanas o PCR é indetectável. Os pacientes que respondem rapidamente podem realizar tratamento mais curto (24 semanas), e os que respondem lentamente, por período mais prolongado (72 semanas). O objetivo final é a obtenção de resposta viral sustentada: a persistência de viremia indetectável do HCV por, pelo menos, seis meses após o término do tratamento. O uso de medicamentos antivirais diretamente ativos contra o HCV está transformando os conceitos atuais. Atualmente, dois medicamentos inibidores da protease do HCV já estão à disposição: boceprevir e telaprevir. A administração de um deles junto com interferon e ribavirina aumenta a chance de sucesso e resposta viral sustentada. Outros medicamentos com diferentes mecanismos de ação estão em desenvolvimento e pretendem ser mais efetivos para o tratamento.

Realiza-se a prevenção pela não exposição aos fatores de risco e pela triagem universal em sangue de doadores. Não existe, até o momento, vacinação ou imunoglobulina hiperimune contra o HCV.

Indicações para o tratamento do HCV crônico

- PCR +
- Biópsia com atividade/fibrose moderada
- Idade entre 3 e 70 anos

Tratamento do HCV

- Genótipo 1: 48 semanas
Interferon peguilado + Ribavirina
- Genótipo 2 ou 3: 24 semanas
Interferon peguilado/
convencional + Ribavirina

HEPATITE D (DELTA)

O vírus da hepatite D é também de RNA, porém ele necessita do vírus da hepatite B para sua replicação. Isoladamente, ele não causa doença hepática. Os fatores de risco para sua contaminação são os mesmos da hepatite B, como uso de drogas IV, transfusão e exposição percutânea. Há dois tipos de infecção HBV/HDV: a coinfecção, em que há os dois vírus simultaneamente, e a superinfecção, em que o vírus D é contraído na vigência de hepatite B crônica. A coinfecção aumenta a chance de hepatite fulminante em cinco vezes, mas não a de cronificação, enquanto a superinfecção eleva a chance de cirrose em 20%. O diagnóstico dessa doença é feito pela dosagem dos anticorpos anti-HDV, e a confirmação é obtida por meio de resultado de anti-delta IgM-positivo. A resposta adequada ao tratamento dessa doença tem como base o sucesso do tratamento do HBV.

HEPATITE E

O vírus da hepatite E é de RNA, icosaédrico e desprovido de envelope lipídico. Esse organismo causa uma hepatite aguda autolimitada, com transmissão fecal-oral, da mesma forma que o vírus da hepatite A. No entanto, ao contrário do HAV, pode ser transmitido via materno-fetal. Apesar de ser comum (às vezes a forma mais frequente de hepatite) em países da Ásia, África e América Central e em algumas regiões mediterrâneas da Europa (p. ex., Itália), não é comum no Brasil. O quadro clínico é semelhante ao de outras hepatites agudas. Em gestantes, porém, aumenta 15 a 25% o risco de hepatite fulminante. O diagnóstico é sorológico, com dosagem dos anticorpos anti-HEV IgM no soro. Assim como a hepatite A, não se desenvolve para a forma crônica.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) A apresentação clínica é clássica de algum tipo de hepatite aguda. A mesma poderia ser causada por vários motivos: viral, medicamentosa, alcoólica, doença imune ou tóxica. Pela história clínica, percebemos que a transmissão poderia ter ocorrido por duas vias: sexual ou uso pregresso de drogas injetáveis.

Percebeu-se que o paciente veio à consulta por sintomas agudos, inespecíficos e que não havia queixas prévias ao quadro clínico. Logo, alguma agressão nova poderia ser a causadora da doença. Como se mantém exposto a risco sexual permanente, alguma doença transmitida por via sexual deve ser pensada. Juntamente com o quadro clínico sugestivo de doença hepática aguda e fator de risco para a mesma (no caso exposição sexual), a hipótese de hepatite deve ser levantada. O fato do vírus da hepatite B ser o principal vírus hepatotrópico transmitido dessa forma, sorologias devem ser solicitadas. O painel sorológico demonstra as presenças dos antígenos do vírus circulante de superfície (HBsAg) e de elevada atividade de replicação (HbeAg). A positividade do Anti-HBc-IgM confirma a exposição aguda do vírus. Como se trata de uma infecção aguda, na fase inicial, ainda não se detecta a presença de anticorpos (Anti-HBs negativo). O tratamento nesta fase deve ser de suporte, com hidratação (paciente apresenta hipotensão postural), analgesia, anti-heméticos e acompanhamento clínico seriado. Como há risco de cronificação após contato com o vírus da hepatite B, as sorologias devem ser repetidas após 6 meses do início do quadro: se mantiver HBsAg positivo, configura-se estado de portador crônico; caso o Anti-HBs apresente-se positivo, o paciente torna-se imunizado.

Como é rotina, solicitam-se marcadores para hepatite A e hepatite C concomitantemente, uma vez que elas também podem causar hepatite aguda. O painel sorológico do paciente demonstra que ele já é portador de anticorpos contra hepatite A, uma vez que mostra anti-HAV IgM negativo e total (IgG + IgM) positivo. Em relação à hepatite C, a sorologia positiva demonstra que o paciente já teve contato com o vírus. A maneira de confirmar a infecção ativa pelo HCV é a detecção do DNA viral a partir da reação em cadeia da polimerase (PCR). Caso este último seja confirmado, o diagnóstico de hepatite pelo vírus C será confirmado.

Vale lembrar, que em pacientes de risco, é importante solicitar sorologias para o vírus HIV.

B) Estamos frente a um caso de hepatite C crônica. Epidemiologicamente, o paciente apresenta vários fatores de risco para contrair o vírus: uso de drogas injetáveis, tatuagem (não sabemos em quais condições foi feita) e laparotomia prévia (pode ter recebido sangue não testado). Os

sintomas iniciais são inespecíficos, comuns em qualquer doença crônica. O que nos leva a direcionar o diagnóstico para hepatite viral é a exposição prévia importante. Com isso, foram realizados exames direcionados, como marcadores de lesão e atividade hepática. Com uma história clínica relevante e exames condizentes com disfunção hepática, deve-se dosar marcadores séricos de hepatite. Tradicionalmente, realiza-se pesquisa de HAV, HBV e HCV, pois os fatores de risco são sobreponíveis. A hepatite A é medida para controle epidemiológico e realização posterior de vacina (se negativo), uma vez que não há infecção crônica. No caso em questão, enfrentamos sorologia positiva para hepatite C; isso mostra que houve contato com o vírus, e não confirma a infecção crônica. Ao contrário, os marcadores de hepatite B encontrados autorizam a dizer que o paciente em questão apresentou infecção pregressa pelo HBV, uma vez que o anti-HBs mostrou-se positivo, bem como o anti-HBc IgG, estando protegido de infecção futura.

Em mãos do exame sorológico de HCV positivo, progredimos com a realização de PCR e genotipagem do vírus, para confirmar a infecção e planejar o tratamento. Seguindo a linha epidemiológica brasileira, o vírus encontrado foi o genótipo 1, mais comum e de tratamento mais complexo. Para isso, procedemos uma biópsia hepática para quantificar o grau de lesão hepática de maneira anatomopatológica. O resultado da mesma mostrou classificação de Metavir A2F2 – fibrose periportal e poucos septos com atividade moderada. Com a presença de fibrose além do espaço-porta, já é possível indicar o tratamento.

Está-se, então, diante de um paciente entre 3 e 70 anos, com hepatite C crônica confirmada por PCR, com vírus genótipo 1 e biópsia hepática já demonstrando lesão hepática em progressão e com fibrose. Na escolha do medicamento a ser utilizado, tem-se a opção de usar interferon alfa ou interferon peguilado associado a ribavirina. Sendo o genótipo em questão o de pior resposta ao tratamento (genótipo 1), optou-se por utilizar interferon peguilado subcutâneo semanal associado a comprimidos diários de ribavirina por 48 semanas.

LEITURAS RECOMENDADAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. Harrison medicina interna. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2007.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.

McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis and treatment. 49th ed. New York: Lange; 2010.

HIV

Ana Paula Pfitscher Cavalheiro

Daniela Z. Larentis

Eduardo Sprinz

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 47 anos, branco, casado, que exerce a profissão de caminhoneiro, comparece ao posto de saúde devido a emagrecimento de 10 kg e fadiga com início há quatro meses. O paciente apresenta-se previamente hígido. Ele afirma não utilizar drogas; é tabagista e etilista. Relata ter relações heterossexuais com várias parceiras sem uso de preservativos.

Ao realizar exame são observados: emagrecimento, temperatura axilar de 36,7°C, discreta hiperemia e descamação na face, frequência cardíaca de 83 bpm e frequência respiratória de 21 rpm. Na oroscopia, são evidenciadas lesões brancacentas na língua e no palato que sugerem candidíase oral. A partir do hemograma, verificam-se anemia normocítica e normocrômica e linfocitopenia. Não há outras particularidades no exame físico. Na radiografia de tórax, não são identificadas alterações significativas. O resultado do teste no sangue para presença de anticorpos anti-HIV é positivo.

DEFINIÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana também conhecido por HIV (sigla em inglês para *human immunodeficiency virus*), pertence à família dos retrovírus que têm a sua informação genética codificada em ácido ribonucleico (RNA). Ele é o agente causador da doença infectocontagiosa que, na maioria das vezes, resulta na deficiência progressiva da imunidade, ocasionando a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), o estágio final da infecção. Nessa fase, se não tratada, a infecção é fatal.

PATOGÊNESE

O HIV apresenta tropismo por diversas células, principalmente macrófagos ativados e as que expressam o receptor CD4 na membrana celular. Assim, liga-se aos linfócitos que expressam o receptor CD4, que são, em sua maioria, linfócitos T de socorro ou auxiliares. Posteriormente, une-se ao correceptor de entrada (em geral denominado CCR5 e, com menor frequência, CXCR4) para, em

seguida, ocorrer a fusão de sua membrana com a célula do hospedeiro, o que permite a entrada do seu código genético no citoplasma do linfócito T CD4+. O genoma do HIV é, então, transcrito de RNA para DNA por meio da enzima transcriptase reversa. Após, o DNA viral é carregado para o núcleo e inserido junto ao DNA do hospedeiro pela enzima integrase. Por diversos estímulos, tais como multiplicação celular ou infecções associadas, produz proteínas virais que saem do genoma humano. A seguir, ao serem clivadas pela enzima protease, tais proteínas virais organizam-se e amadurecem, podendo infectar novas células. A Figura 68.1 mostra o ciclo do HIV na célula humana.

Existem dois tipos de vírus do HIV: tipo 1 e tipo 2. O HIV-1 é o agente causador da maioria dos casos da doença e pode ser classificado basicamente em três grupos: M (o principal e que predomina no mundo), O e N (não pertence aos dois grupos anteriores). O grupo M pode ser dividido em diversos subgrupos (ou classes), que atualmente vão de A a H. Apesar de os primeiros casos (diagnosticados no hemisfério norte) apresentarem o subtipo B, o subgrupo que predomina no mundo é o C. O HIV-2,

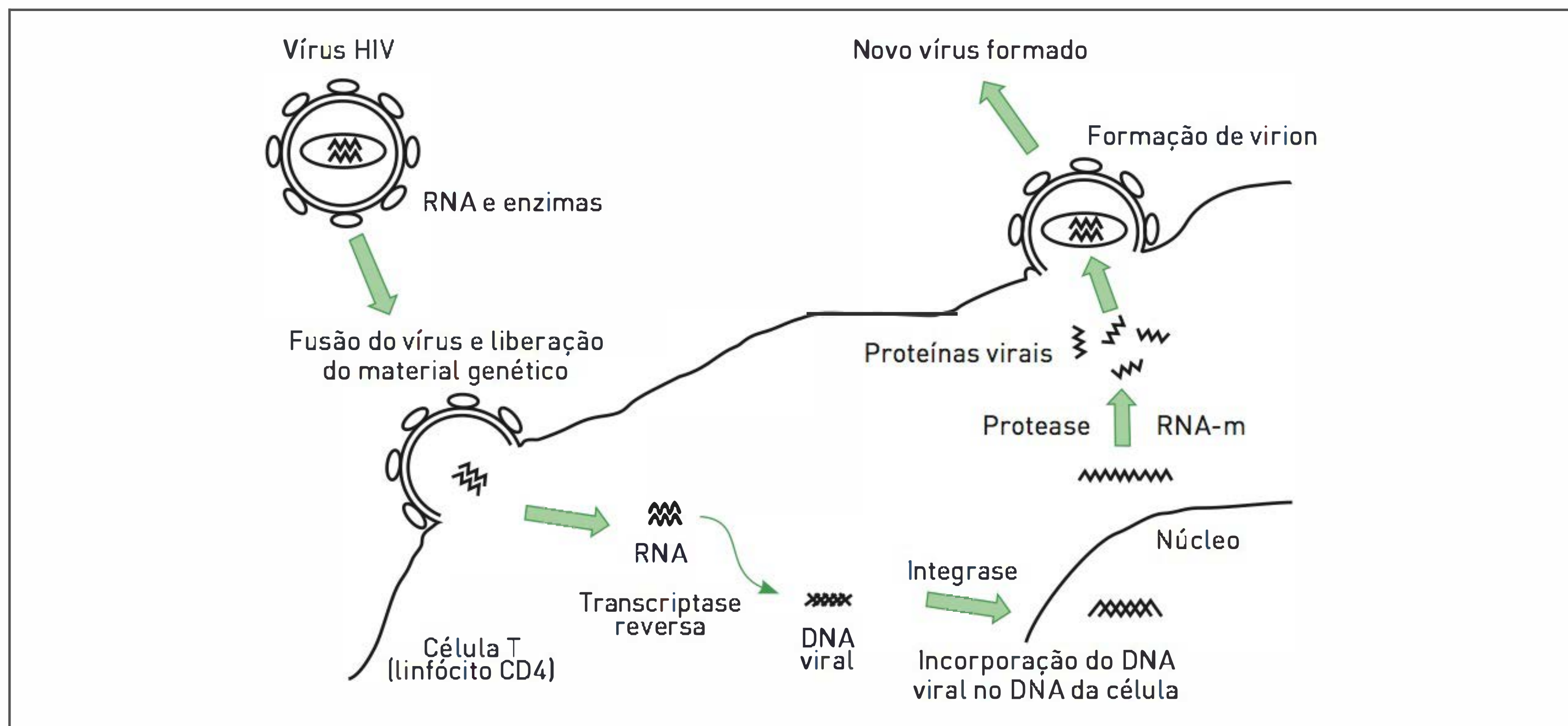


FIGURA 68.1

Ciclo de vida resumido da replicação viral do HIV.

originado no oeste africano e praticamente inexistente no Brasil, quando comparado ao HIV-1, é menos transmissível, está associado a menor carga viral e apresenta um curso menos agressivo da doença.

EPIDEMIOLOGIA

Inicialmente, no ano de 1981, esse vírus foi identificado em homens que mantinham relações sexuais com outros homens. Hoje, o HIV é uma pandemia, e todos os continentes do planeta apresentam casos de infecção pelo vírus. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde,^{1,2} em 2010, havia cerca de 33 milhões de pessoas contaminadas pelo HIV no mundo, sendo que 25,5 milhões estavam na África subsaariana. Além disso, estima-se que aproximadamente 40 milhões de pessoas já tenham morrido devido a essa epidemia. A prevalência estimada, no Brasil, segundo o Ministério da Saúde,³ no ano de 2010, é de 630 mil pessoas infectadas; dessas, cerca de 180 mil utilizam medicamentos antirretrovirais. O número atual de mortes tem diminuído progressivamente de 2,2 milhões, em 2005, para 2 milhões em 2007, devido ao tratamento antirretroviral (TARV).

Transmissão

Os principais modos de transmissão são por via sexual (vaginal, anal e oral), parenteral (com o compartilhamento de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, ou de seus derivados, ou de exposição ocupacional) e materno-fetal (durante gestação, parto ou amamentação). Os principais fatores de risco para a transmissão sexual são uma maior

exposição ao vírus sem proteção (uso de preservativo), existência de outras infecções sexualmente transmitidas e lesões (até mesmo microtraumatismos) na região genital. Há mais chance de transmissão em indivíduos que apresentam elevada quantidade do vírus no sangue.

SINAIS E SINTOMAS

A história do HIV não tratado é dividida nos estágios mostrados na Figura 68.2.

Inicialmente, após 2 a 12 semanas da exposição, em geral o indivíduo pode apresentar a síndrome retroviral aguda, que varia desde um resfriado comum até um quadro de virose grave e multissistêmica. Os sinais e os sintomas mais comuns podem ser verificados na Tabela 68.1.

Nenhum dos sinais e sintomas da síndrome aguda são específicos, isto é, o médico deve elaborar hipótese diagnóstica com base nos achados e na história recente de possível exposição ao HIV.

Após a fase aguda, também conhecida como soroconversão (quando o indivíduo desenvolve anticorpos contra o HIV), que ocorre entre 2 a 10 semanas depois do contágio, inicia-se a fase de latência clínica, geralmente assintomática, com duração de cinco a nove anos. Nesse período, há destruição progressiva dos linfócitos T CD4+, responsáveis pelas defesas do nosso organismo. A queda da imunidade está associada a um aumento na chance de desenvolvimento de doenças oportunistas, assim denominadas por não ocorrerem em indivíduos com imunidade preservada. Nesse estágio, a doença é sintomática e denominada Aids, que, sem tratamento, causa a morte do indivíduo em um a dois anos.

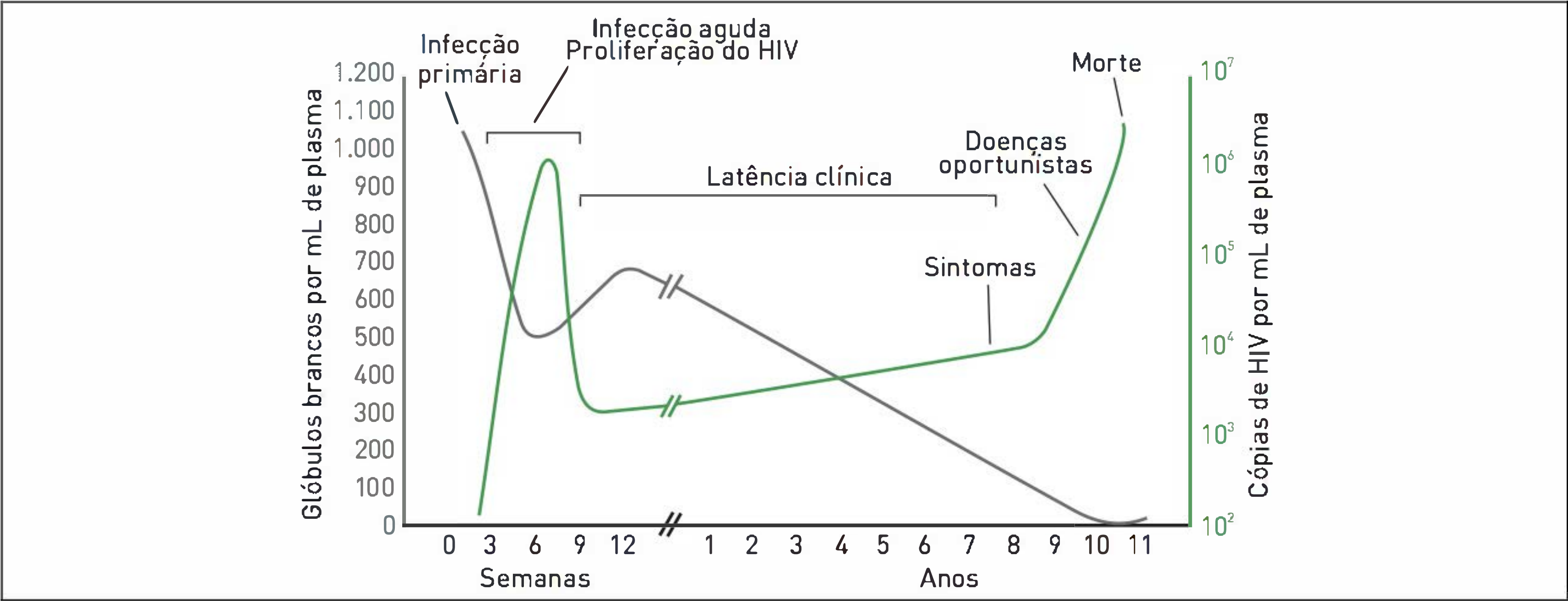


FIGURA 68.2
Fases da infecção pelo HIV.

TABELA 68.1 Principais sinais e sintomas relacionados à síndrome aguda pelo HIV	
Sinais e sintomas	Frequência
Febre	96
Linfadenopatia	74
Faringite	70
Exantema	70
Mialgia/artralgia	54
Trombocitopenia	45
Leucopenia	38
Diarreia	32
Cefaleia	32
Náuseas e vômitos	27
Aumento das transaminases	21
Hepatoesplenomegalia	14
Candidíase oral	12

DIAGNÓSTICO

HIV

O diagnóstico sorológico do HIV pode ser realizado tanto por meio de teste-padrão quanto de teste rápido, mas somente após o consentimento esclarecido do paciente. Os primeiros testes surgiram em 1985; desde então, houve melhora da acurácia, diminuindo o período de janela imunológica – período entre o contágio e a viragem sorológica, com duração média de 30 dias. Nessa fase, realiza-se o diagnóstico por exame de RNA-HIV (carga viral). Um resultado positivo no teste de rastreamento sempre precisa ser confirmado com o *western blot* ou imunofluorescência indireta e com a coleta de uma nova amostra, conforme fluxograma sugerido pelo manual do Ministério da Saúde de 2008⁴ (Fig. 68.3).

O teste rápido é de baixo custo e fácil execução, fornecendo o resultado em aproximadamente 30 minutos. Esse teste é indicado nas seguintes situações:

- Populações que moram em locais de difícil acesso
- Gestantes que não fizeram o acompanhamento no pré-natal
- Situações de acidentes no trabalho

Não é necessário realizar os testes confirmatórios para concluir o diagnóstico da infecção pelo HIV.

Na Figura 68.4, tem-se o algoritmo para interpretação do teste rápido, conforme manual do Ministério da Saúde.⁴

Aids

O diagnóstico de Aids é baseado no diagnóstico sorológico de HIV, associado à existência de uma condição definidora de Aids e/ou contagem de CD4 de menos de 500 células/mm³.

As doenças consideradas definidoras de Aids estão no Quadro 68.1.

Notificação dos casos

A infecção pelo HIV é de notificação compulsória por qualquer profissional de saúde nas seguintes situações:

- Diagnóstico de Aids
- Gestante com HIV
- Exposição vertical (chance de transmissão materno-fetal)
- Exposição ocupacional

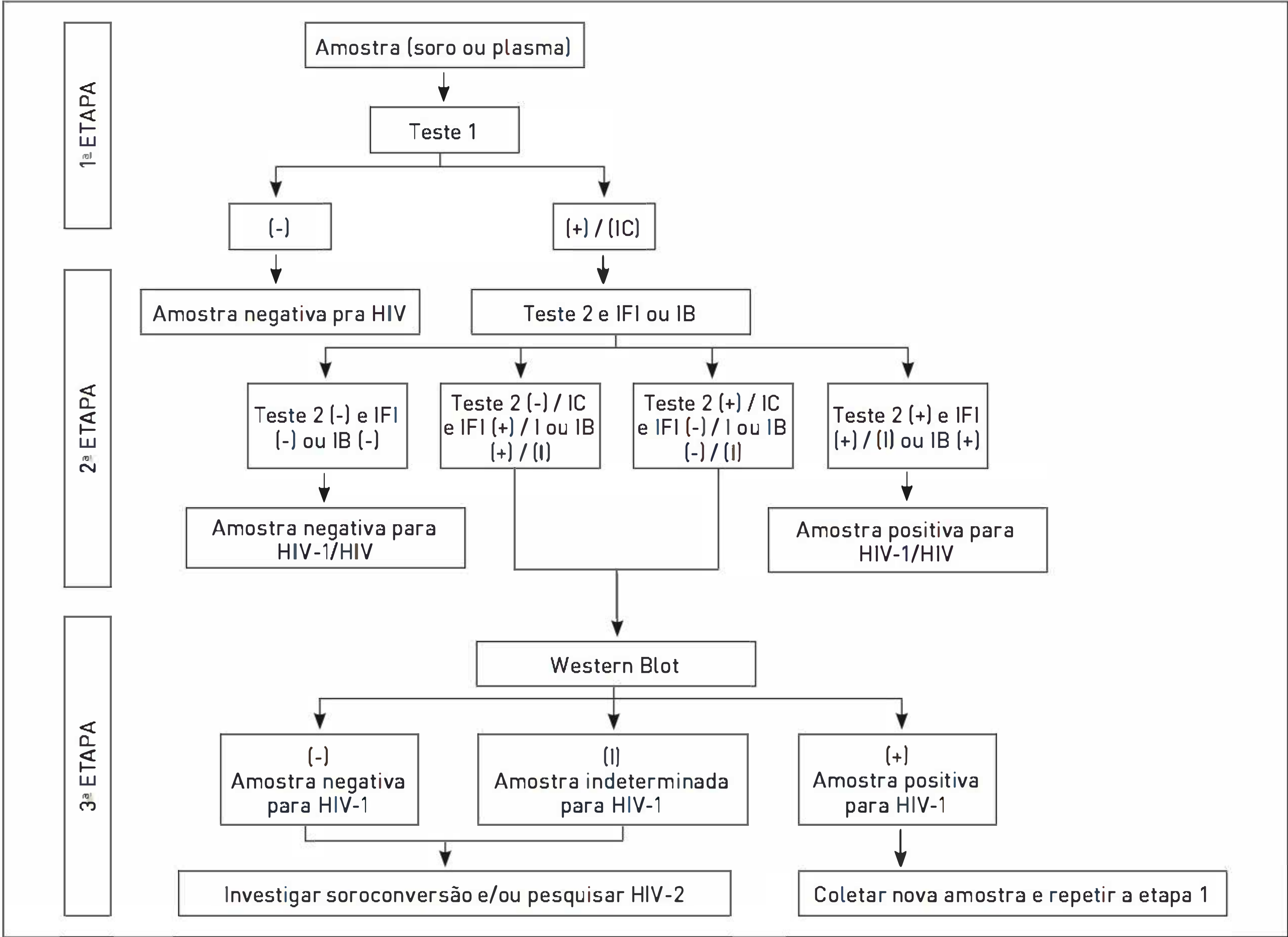


FIGURA 68.3
Fluxograma para rastreamento do HIV.
Teste 1 e teste 2, imunoensaio; IFI, imunofluorescência indireta; IB, imunoblot; IC, inconclusivo; I, indeterminado; (-), não reagente; (+), reagente.

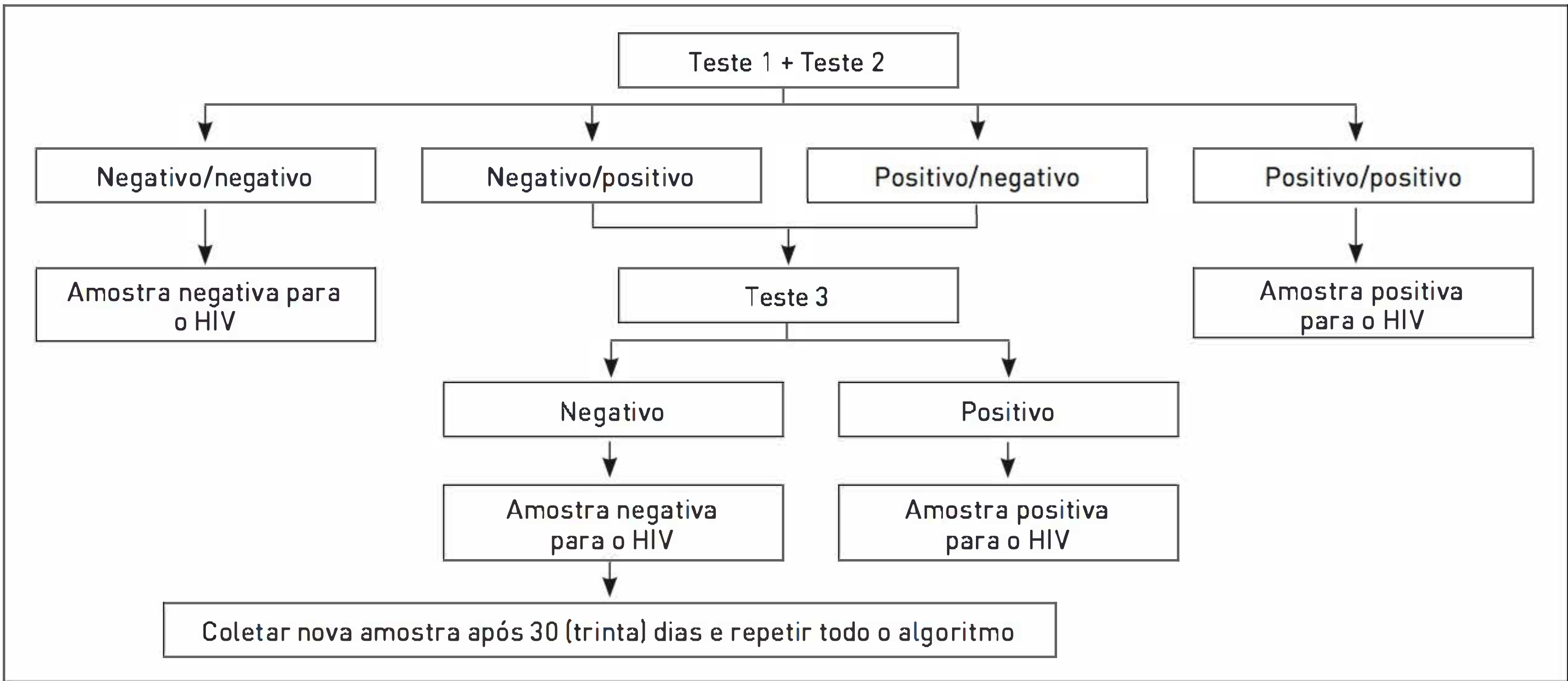


FIGURA 68.4
Algoritmo para interpretação do teste rápido de HIV.

QUADRO 68.1 Doenças definidoras de Aids

- Candidíase esofágica, traqueal, pulmonar
- Câncer de colo de útero
- Criptococose extrapulmonar
- Coccidioidomicose extrapulmonar
- Diarreia por *Cryptosporum* por mais de um mês
- Citomegalovírus ocular ou em qualquer órgão, exceto fígado, baço, linfonodos
- Herpes simples com úlcera mucocutânea, de duração de mais de um mês, pneumonite ou bronquite ou esofagite
- Histoplasmose extrapulmonar
- Demência associada ao HIV
- Perda de peso de mais de 10%, diarreia há mais de um mês, febre por mais de 30 dias
- Diarreia por *Isospora*
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt, imunoblástico, de SNC
- Doença disseminada por *Mycobacterium avium complex*
- Pneumocistose pulmonar
- Reativação da doença de Chagas
- Leishmaniose visceral em adulto
- Pneumonia bacteriana recorrente (mais de dois episódios em 12 meses)
- *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar, extrapulmonar ou disseminada
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia recorrente por *Salmonella* (não tifoide)
- Toxoplasmose cerebral

TRATAMENTO

As **indicações de tratamento** são as seguintes:

- Para casos sintomáticos, independentemente da contagem de CD4, o tratamento é indicado. Esta situação inclui tuberculose ativa, independente da forma clínica, alterações neurológicas, nefropatia e miocardiopatia associadas ao HIV.
- Para assintomáticos, as medidas são as seguintes:
 - Se CD4 apresentar contagem de menos de 500 é indicado tratamento.
 - Se a contagem de CD4 for de mais de 350 a 500 células/mm³, o tratamento é recomendado para pacientes que são coinfectados pela hepatite B e que tenham indicação de tratamento da hepatite. Considerar início de TARV em pacientes com doença cardiovascular ou risco cardiovascular elevado e neoplasias que necessitem de tratamento imunossupressor.
- Gestantes a partir da 14ª semana também devem realizar tratamento.
- Deve-se oferecer o tratamento como medida de prevenção de transmissão para pacientes portadores de HIV que tenham parceiro não portador do vírus, independente da contagem de CD4.

Os **antirretrovirais disponíveis** são os que constam a seguir:

- Inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos (ITRN)/nucleotídeos (ITRNt):
 - Lamivudina (3TC)
 - Zidovudina (AZT, ZDV)
 - Tenofovir (TDF)
 - Abacavir (ABC)
 - Didanosina (ddI)
 - Estavudina (d4T)
 - Etricitabina (FTC): não disponível ainda no Brasil.
- Inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos (ITRNNs):
 - Efavirenz (EFZ)
 - Nevirapina (NVP)
 - Etravirina (ETR)
- Inibidores da protease (IP):
 - Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
 - Atazanavir +/- ritonavir (ATV/r)
 - Indinavir/ritonavir (IDV/r)
 - Darunavir/ritonavir (DRV/r)
 - Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r)
 - Saquinavir/ritonavir (SQV/r)
- Inibidor da integrase:
 - Raltegravir (RAL)
- Inibidor da fusão:
 - Enfuvirtida (T20)
- Antagonista do receptor CCR5:
 - Maraviroque (MVC)

A terapia inicial ainda deve sempre incluir combinações de três drogas: dois ITRN/ITRNt associados a um ITRNN ou IP reforçado com ritonavir (utilizado para potencialização dos outros IPs).

No Brasil, segundo o comitê assessor de HIV/Aids de adultos e adolescentes do Ministério da Saúde,³ o esquema preferencial é ZDV (ou TDF) + 3TC + EFZ ou NVP. Como alternativa, sugere-se ZDV (ou TDF) + 3TC + LPV/r. Deve-se sempre adequar o TARV de acordo com as características do paciente e os efeitos adversos da medicação.

Os **principais efeitos colaterais do TARV** são os seguintes:

- Dislipidemias: d4T, LPV/r, EFZ
- Lipoatrofia: d4T, ZDV, ddI
- Miocardiotoxicidade: ZDV
- Mielossupressão: ZDV
- Acidose láctica: d4T, ZDV, ddI
- Diarreia: LPV/r
- Neuropatia periférica: DDI, d4T, ZDV (remotamente)
- Pancreatite: ddI, 3TC (em sobredose)
- Hipersensibilidade: ABC, NVP, EFZ (menos frequente)
- Icterícia: ATV
- Teratogenicidade: EFZ
- Alterações psiquiátricas, tonturas, sonhos vívidos: EFZ
- Nefrotoxicidade: TDF

COMPLICAÇÕES EM ÓRGÃOS-ALVO

As complicações em órgãos-alvo, ainda sem outro agente etiológico definido, podem ocorrer em qualquer fase da doença. Deve-se considerar que, quanto mais grave for a deficiência imunológica, a probabilidade de que essas complicações possam acontecer aumenta. A seguir, estão listadas as principais complicações, e elas constituem indicação precisa para início de TARV:

- Demência associada ao HIV
- Nefropatia, na qual não é possível excluir o HIV como agente etiológico
- Hipertensão pulmonar
- Miocardiopatia
- Trombocitopenia atribuída ao HIV

■ Doenças oportunistas

Na Tabela 68.2, mostra-se a correlação das complicações conforme a contagem de CD4.

■ Profilaxia das infecções

Nas Tabelas 68.3 e 68.4, constam as indicações para profilaxia de infecções oportunistas e os critérios para interrompê-las e reiniciá-las.

TABELA 68.2 Correlação das complicações conforme a contagem de CD4

Contagem de CD4 (cél/mm³)	Doença
> 500	Síndrome retroviral aguda, linfadenopatia generalizada persistente
< 500	Pneumonia bacteriana, tuberculose pulmonar, herpes-zóster, candidíase orofaríngea, sarcoma de Kaposi, leucoplasia pilosa oral, câncer cervical e anal, linfoma de células B
< 200	Pneumocistose, histoplasmose, toxoplasmose, tuberculose extrapulmonar/miliar, candidíase esofágica, septicemia por <i>Salmonella</i>
< 100	Herpes simples disseminado, criptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, criptosporidiose, isosporíase
< 50	Citomegalovírus disseminado, micobacteriose não tuberculosa, linfoma primário do SNC, microsporidiose, herpes-zóster disseminado

TABELA 68.3 Indicações de profilaxia primária de infecções oportunistas para pacientes imunossuprimidos

Agente infeccioso	Medicamento de primeira escolha	Alternativas
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (CD4 < 200 cél/mm³)	SMZ-TMP, 400 mg/80 mg, 2 comprimidos por dia	SMZ-TMP 800 mg/160 mg em dias alternados ou 3x/ semana; dapsona, 100 mg, VO, por dia; pentamidina, por aerossol, 300 mg, mensalmente (nebulizador Respigard II)
<i>Toxoplasma gondii</i> (CD4 < 200 cél/mm³)	SMZ-TMP, 800 mg/160 mg ao dia	Dapsona, 100 mg, VO, por dia + pirimetamina, 50 mg + ácido fólico
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pacientes com teste tuberculínico co área de enduração ≥ 5 mm ou história de contato com bacilífero e sem doença ativa)	Isoniazida, 5-10 mg/kg/dia (máximo de 300 mg, VO, por dia) ± piridoxina, 40 mg, VO, por dia, por seis meses	
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (CD4 < 50 cél/mm³)	Azitromicina, 1.200 mg, VO, por semana, ou claritromicina, 500 mg, 2x/dia	
Citomegalovírus (CD4 < 50 cél/mm³)	Não é recomendada profilaxia	
<i>Herpes simplex</i>	Não é rotineiramente recomendada. No caso de infecção recorrente (seis ou mais por ano) pelo <i>Herpes simplex</i> , pode ser considerada a profilaxia secundária com doses menores de aciclovir de 200-400 mg/dia, (2x/dia), fanciclovir de 250 mg/dia, (2x/dia), ou valaciclovir de 500 mg/dia	
HPV	Não é recomendada profilaxia	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Não é recomendada profilaxia	
<i>Criptococcus sp.</i>	Não é recomendada profilaxia	

SMZ-TMP, sulfametoxazol-trimetoprim.

TABELA 68.4 Critérios para interrupção e reinício da profilaxia de infecções oportunistas (com viremia indetectável)

Profilaxia para*	Critério de interrupção (CD4/mm³)	Tempo de elevação da contagem T-CD4	Critério de reinício (CD4/mm³)
Pneumocistose ou toxoplasmose primária	> 200	3 meses	< 200
Pneumocistose ou toxoplasmose secundária	> 200	Pelo menos duas contagens de CD4 > 200 em período de no mínimo 6 meses	< 200
MAC primária	> 100	3 meses	< 50
MAC secundária	> 100	6 meses (no mínimo um ano de tratamento na ausência de sintomas)	< 100
Criptococose secundária	> 200	Pelo menos duas contagens de CD4 > 200 em período de no mínimo 6 meses	< 200
Citomegalovirose secundária	> 100	6 meses na ausência de atividade. Avaliações oftalmológicas regulares	< 100
Histoplasmose	> 150	Pelo menos duas contagens de CD4 > 150 em período de no mínimo 6 meses	< 150

* Ainda sem definição adequada para casos em que não existe supressão completa do HIV no sangue.
MAC, complexo *Mycobacterium avium*.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Após diagnóstico de HIV, o paciente realizou exames de primeira consulta, cujos resultados foram os seguintes: anti-vírus da hepatite C: não reagente, HBsAg: não reagente, anti-HBC total: não reagente, anti-HBs: não reagente, anti-vírus da hepatite A total: reagente, VDRL e FTa-abs: não reagente, toxoplasmose IgG reagente e IgM não reagentes, reação de *mantoux*: não reator (0 mm). A contagem de CD4 foi de 137 cél/mm³ e a carga viral de 145.834 cópias/mL.

A partir dos resultados, foi iniciado TARV com ZDV/3TC e EFZ, além de profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima de 960 mg/dia contra pneumocistose e toxoplasmose. O paciente tolerou bem as medicações e não houve efeitos colaterais. Após três meses de tratamento, ele apresentou-se em bom estado geral, com contagens de CD4 de 160 a 290 cél/mm³ e contagem viral indetectável. Passados sete meses, a viremia continuou indetectável, e o CD4 foi de 290 cél/mm³, razão pela qual a profilaxia das doenças oportunistas foi interrompida (assumindo que o paciente já estivesse há, pelo menos, três meses com CD4 > 200 cél/mm³).

REFERÊNCIAS

1. UNAIDS.org [Internet]. Geneva: UNAIDS, [2012] [capturado em 3 out. 2012]. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/>.
2. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Portal sobre AIDS, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
- Sprinz E, Finkelsztein A. Rotinas em HIV e AIDS. Porto Alegre: Art-med; 1999.

Parasitoses

Alessandra L. Morassutti

Carlos Graeff Teixeira

Cristian Benincasa

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 60 anos, branco, procura auxílio médico com queixa principal de dispneia. Ele apresenta também diarreia, inapetência e astenia. Há dois anos realiza tratamento para tumor maligno no mediastino. Há um mês fez a última sessão de quimioterapia e, desde então, está utilizando corticoide.

Ao realizar exame físico, o paciente apresenta-se desorientado, taquicárdico (143 bpm), com temperatura axilar de 38°C, estertores crepitantes nos terços inferiores do tórax e sibilos expiratórios mais intensos no tórax superior. Tem-se um estudo radiológico do tórax na Figura 69.1. A partir do hemograma, são verificados hematócrito de 30%, hemoglobina de 10,8 g/dL, 2.000 leucócitos, 42% de bastonados; 2% de bastões e 71.000 plaquetas. Na gasometria arterial, observam-se pH de 7,38; PaCO₂ de 40 mmHg; HCO₃ de 23; BE de -1,0; PaO₂ de 45 mmHg. O paciente desenvolve rápida piora do estado geral e depressão do nível de consciência. O aspirado traqueal não evidencia bactérias ou fungos. Apesar da instalação imediata de medidas de tratamento intensivo, sendo transferido para UTI, o paciente morre no final do segundo dia de internação. Realiza-se, então, um aspirado traqueal *post mortem* que permite isolamento de *Acinetobacter* sensível a imipenem e visualização de estruturas.

DEFINIÇÃO

As parasitoses intestinais são as infecções primeiramente estabelecidas no tubo gastrintestinal e são incluídos nesse grupo tanto protozoários quanto helmintos, cujos agentes podem ser denominados enteroparasitos pelo critério topográfico. Os helmintos podem apresentar-se em formato chato ou cilíndrico, e, entre os protozoários, destacam-se os ciliados, as amebas e os esporozoários (Quadro 69.1). Em algumas situações, como na amebíase e na strongiloidíase, lesões localizadas fora do trato digestivo podem constituir significativos problemas clínicos.

A esquistossomose está incluída nesse tema, embora os vermes adultos do *Schistosoma mansoni* não se localizem na luz dos intestinos. Como habitam o sistema venoso portomesentérico, podem ocasionar lesões hepáticas graves, porém também causam colite granulomatosa na parede



FIGURA 69.1

Raio X do tórax evidenciando extensa área de consolidação na base direita e discretos infiltrados na base esquerda dos pulmões.

do intestino grosso, que é o caminho natural de saída dos seus ovos por meio das fezes. Tenídeos do gênero *Hymenolepis* são considerados pouco patogênicos e de ocorrência esporádica, além de serem parasitas principalmente de roedores. No grupo dos esporozoários (protozoários que produzem “esporos”, que, na verdade, são formas de resistência diferentes dos verdadeiros esporos produzidos por bactérias), além do gênero *Cryptosporidium*, existem os gêneros *Cyclospora* e *Isospora*. Esses esporozoários apresentam características clínicas, epidemiológicas e de diagnóstico comuns.

EPIDEMIOLOGIA

De modo geral, as parasitoses intestinais ocorrem principalmente nas áreas mais quentes, úmidas e desprovidas de saneamento básico. Elas afetam mais as crianças e os adultos jovens, seja por apresentarem maior exposição ou suscetibilidade. Em várias parasitoses, o desenvolvimento de mecanismos de resistência a novas infecções torna os adultos gradativamente menos suscetíveis. Alguns enteroparasitas apresentam característica distribuição focal, como o *Enterobius vermicularis* e a *Giardia intestinalis*, afetando simultaneamente vários membros da família ou de grupo, como em escolas e creches. Isso acontece devi-

Cada parasita tem localização preferencial, o que explica, em parte, o tipo de manifestação clínica (Fig. 69.2).

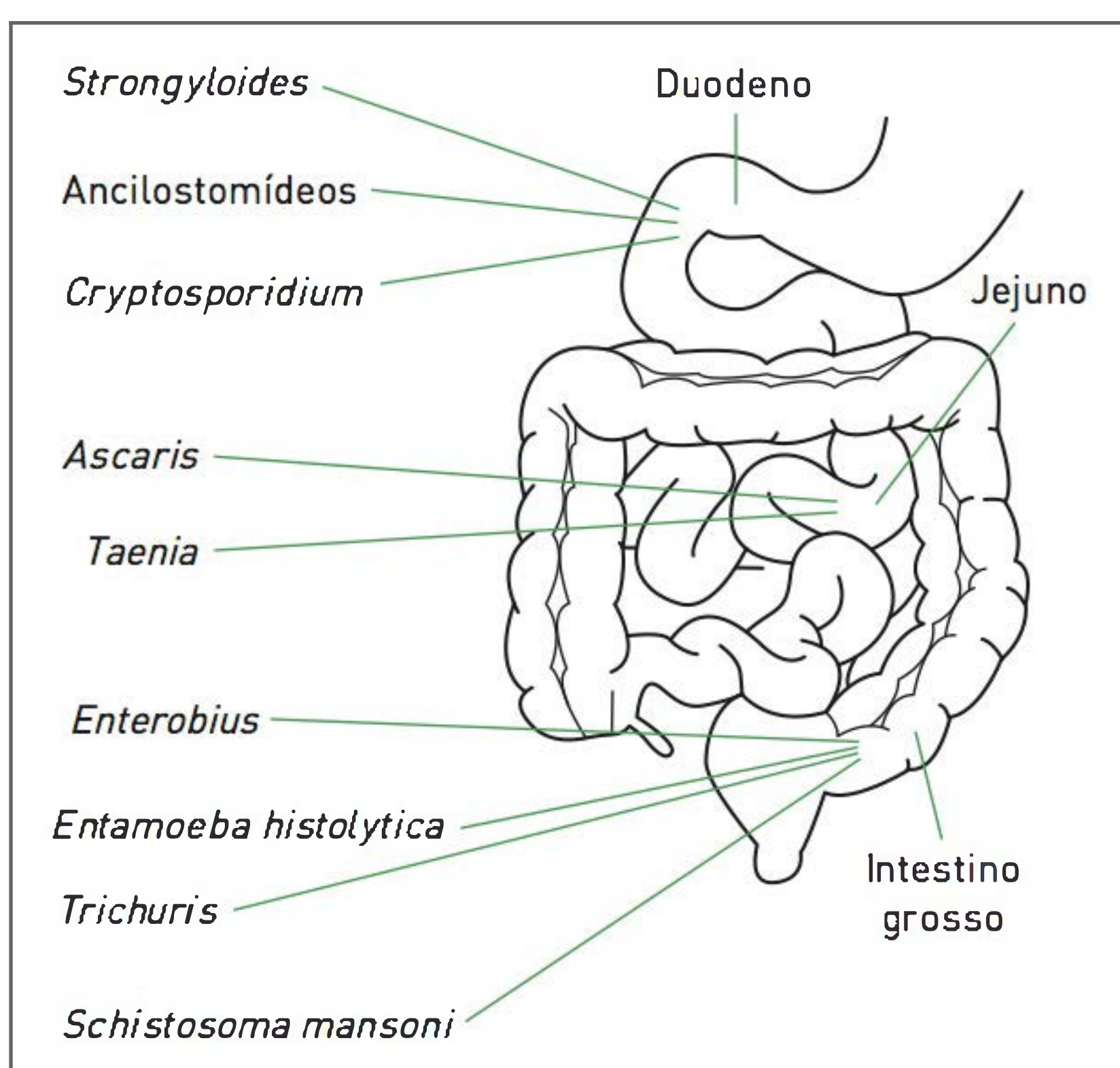


FIGURA 69.2

Localização dos parasitas no intestino.

do ao significativo processo que ocorre nesses parasitas: transmissão direta com desenvolvimento rápido da forma infectante logo após eliminação nas fezes. A *Giardia* sp. e o *Cryptosporidium* são protozoários com potencial zoonótico: além da transmissão inter-humana, animais domésticos ou silvestres podem ser reservatórios importantes desses organismos.

TRANSMISSÃO

Há duas formas principais de transmissão das parasitoses intestinais: por meio da contaminação oral e da ingestão das formas infectantes e pela penetração de larvas na pele (Tab. 69.1). Para os helmintos, organismos multicelulares, destaca-se a reprodução sexuada com produção de ovos. O ovo é embrionado, gerando uma larva no seu interior. Essa larva pode ser liberada no ambiente, fato que geralmente está associado às formas de transmissão por meio da pele. Quando a larva permanece dentro do ovo, só há uma maneira de infectar um novo hospedeiro: pela ingestão em alimentos, água ou devido a mãos contaminadas. Todos os protozoários enteroparasitas produzem cistos como formas de resistência no meio externo. Os oocistos são produzidos apenas pelos protozoários do gênero *Cryptosporidium* e por outros enteroparasitos do mesmo grupo, os esporozoários. Esses organismos, além de reprodução assexuada, reproduzem-se sexuadamente, originando os oocistos.

SINAIS E SINTOMAS

Grande parte dos pacientes com infecções por enteroparasitas são oligossintomáticos ou apresentam predomínio de sintomas inespecíficos, tais como diarreia, dor abdominal,

QUADRO 69.1 Classificação dos enteroparasitos

Enteroparasitos

- Protozoários
 - *Giardia duodenalis*, sinônimo: *G. intestinalis*; a denominação *lamblia* está em desuso
 - *Entamoeba histolytica*
 - Gênero *Cryptosporidium*
- Helmintos ou vermes
 - Cilíndricos
 - Ascaris lumbricoides*
 - Necator americanus* e *Ancylostoma duodenalis*
 - Strongyloides stercoralis*
 - Enterobius vermicularis*
 - Trichuris trichiura*
 - Chatos
 - Taenia solium* e *T. saginata*
 - Schistosoma mansoni*

TABELA 69.1 Como ocorre a transmissão nas enteroparasitoses

Organismos	Formas infectantes	Modos de transmissão
Protozoários		
<i>Giardia</i> sp.	Cisto	Ingestão
<i>Entamoeba histolytica</i>	Cisto	Ingestão
<i>Cryptosporidium</i> sp.	Oocisto, imediatamente	Ingestão
Vermes cilíndricos		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Ovo, após 6 semanas no ambiente	Ingestão
Ancilostomídeos	Larva, após 48 h	Penetração pela pele
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Larva	Penetração pela pele
<i>Enterobius vermicularis</i>	Ovo, após algumas horas	Ingestão
<i>Trichuris trichiura</i>	Ovo, após 6 semanas no ambiente	Ingestão
Vermes chatos		
<i>Taenia</i> sp.	Cisticerco, em carnes mal-cozidas	Ingestão
<i>Schistosoma</i>	Cercária, na água	Penetração pela pele

mal-estar, náuseas, vômitos, emagrecimento, distúrbios do apetite. Dependendo, em parte, da carga parasitária e especialmente em crianças desnutridas, os enteroparasitas podem espoliar e contribuir significativamente para que haja déficit ponderal e dificuldade de aprendizado. Irritabilidade, hiperatividade e distúrbios do sono podem ser manifestações de hipotética ação tóxica de substâncias produzidas pelos vermes.

Manifestações alérgicas cutâneas ou broncopulmonares podem estar associadas à fase aguda de infecções parasitárias. Substâncias alergênicas de *Ascaris* sp. por exemplo, já estão bem caracterizadas. Contudo, possivelmente por algum efeito modulador da resposta imune a longo prazo, o convívio com parasitas parece reduzir a frequência e a intensidade de doenças alérgicas ou autoimunes. Em alguns estudos em populações de países mais desenvolvidos e com menor prevalência de parasitoses, tem sido observado gradativo aumento de ocorrência de doenças associadas a hipersensibilidade ou autoimunidade.

No local de estabelecimento da infecção por larvas que penetram pela pele (ancilostomídeos e *Strongyloides* sp.), pode ocorrer dermatite puntiforme, com prurido, popularmente conhecida como “coceira da terra”.

A passagem pelo pulmão de larvas de *Ascaris* sp., *Necator americanus* ou *Ancylostoma duodenale* (ancilostomídeos) e *Strongyloides* sp. pode desenvolver tosse, febrícula, eosinofilia no hemograma e opacidades evanescentes no exame radiológico do tórax.

A anemia e todas as suas manifestações e complicações podem ocorrer concomitantemente à infecção por ancilostomídeos, os quais se fixam pela cápsula bucal à mucosa intestinal e sugam sangue. O “amarelão” foi consagrado no Brasil por Monteiro Lobato por meio do personagem Jeca Tatu: o caboclo de pés descalços, acorado e cansado, de tez amarelada.

O prurido anal é a manifestação característica da enterobíase: as fêmeas são eliminadas com o útero cheio de ovos, arrebatam no canal anal, e os ovos pegajosos se espalham e irritam o períneo. Os proglotes de *Taenia* sp., também cheios de ovos, podem realizar processo semelhante e são a segunda causa significativa desse sintoma.

O *Strongyloides stercoralis* apresenta peculiaridades importantes. Os adultos vivem no interior das criptas do duodeno e são vivíparos: do interior do útero não saem ovos, mas sim as larvas de primeiro estágio. Geralmente essas larvas desenvolvem-se apenas no meio externo, para produzir as formas infectantes, larvas de terceiro estágio (L3). Entretanto, sob a influência de vários fatores estressantes e imunodepressores, especialmente o uso de corticoides, pode ocorrer uma aceleração da maturação das larvas para o terceiro estágio ainda dentro do intestino. Com isso, as larvas penetram na pele e atingem a circulação. Elas podem migrar pelo caminho habitual em direção ao pulmão, com saída no espaço alveolar e retorno ao tubo digestivo após deglutidas, o que se denomina hiperinfecção. Esse fenômeno parece explicar casos em que a infecção se mantém por muitos anos.

Na giardíase, além da diversidade de variações da apresentação da dor abdominal, pode ocorrer síndrome disabsortiva, manifestada por fezes diarreicas abundantes, com massa fecal luzidia, espumosa e fétida. A amebíase intestinal provoca disenteria, causando múltiplas evacuações de volume reduzido, com muco, pus ou sangue. Além disso, a invasão da submucosa pelas amebas propicia disseminação hematogênica e os quadros de amebíase extraintestinal, com abscessos localizados principalmente no fígado e no cérebro.

Cryptosporidium sp., *Isospora* sp., *Cyclospora* sp. e microsporídios passaram a ter mais destaque como causadores de diarreia com a epidemia de Aids. Em indivíduos imunocompetentes, eles são atualmente reconhecidos como importantes patógenos de transmissão hídrica, ocasionando sintomas de curta duração e com remissão espontânea.

A esquistossomose pode apresentar-se na fase aguda e na fase crônica da infecção com comprometimento do intestino grosso, manifestando-se como diarreia ou disenteria, inclusive com fezes contendo muco e sangue. O fator mais característico é o comprometimento hepático, geralmente associado às formas intestinais. Ocorre também hepatite granulomatosa que pode desenvolver lentamente um quadro de fibrose, resultando em insuficiência hepática e hipertensão portal grave.

O exame físico não evidencia sinais específicos. Abaulamento do abdome pode indicar ascite devido à desnutrição grave, em geral associado à infecção parasitária. Dor localizada no epigástrio e no hipocôndrio direito, que sugere duodenite, pode indicar giardíase ou estrongiloidíase. Se houver dor localizada, deve-se considerar as etiologias conforme o local preferencial de cada parasita, como indicado na Figura 69.3. A evidência de mucosas com aspecto pálido compõe o quadro da anemia causada pelos ancilostomídeos.

DIAGNÓSTICO

Uma etapa inicial e geralmente esquecida do exame parasitológico é a macroscopia das fezes. Essa etapa pode e deve ser realizada pelo médico, se esse tiver a oportunidade de examinar as fezes ao atender o paciente. Além de descrever consistência, odor, cor e quantidade, formas adultas dos parasitas podem ser visíveis a olho nu: além do *Ascaris* sp., que pode medir até 40 cm de comprimento, é muito frequente a observação de *Enterobius* sp., medindo em torno de 1 cm de comprimento e com uma das extremidades extremamente afilada. O *Trichuris* sp. também pode ser observado e reconhecido por medir em torno de 4 cm e por apresentar uma porção mais larga e dois terços restantes do corpo bem finos. A população denomina indistintamente *Enterobius* sp. e *Trichuris* sp. como o “verme do fiozinho branco”, e eles são geralmente identificados nas fezes porque se localizam nas porções finais do intestino e por saírem aderidos à superfície do bolo fecal. Os ancilostomídeos, em posição mais proximal, quando se desprendem, são eliminados junto às fezes já destruídos. Outras estruturas macroscópicas que podem sair nas fezes ou isoladamente, fora de uma evacuação, são os proglotes de *Taenia* sp. retangulares. Os proglotes, às vezes, são identificados na roupa íntima ou de cama e, se apresentam movimentação, pertencem à *Taenia saginata*.

A recuperação da importância conferida ao exame parasitológico de fezes (EPF) depende da realização de um protocolo adequado de exame: devem ser coletadas três amostras de evacuações diferentes, e a microscopia das fezes deve ser efetuada após processamento por um método de concentração (sedimentação espontânea ou centrifugação em éter-formalina) e exame do sedimento,

pelo menos duas lâminas com varredura completa a 100 aumentos (para ovos) e de parte das preparações a 400 aumentos (para cistos). Antes de ser descartada ou fixada, uma parte das fezes deve ser processada por meio do método de Baermann para pesquisa de larvas. A estrongiloidíase pode não ser diagnosticada se não for realizado um método específico de isolamento de larvas vivas em movimento. Realiza-se a pesquisa de *Cryptosporidium* sp., *Cyclospora* sp., *Isospora* sp. e microsporídeos por métodos de coloração ou de imunofluorescência. Atualmente, há necessidade de especificar, no pedido, a pesquisa de larvas pelo método de Baermann e a pesquisa de criptosporídeos ou de microsporídeos, o que deveria fazer parte da rotina do EPF.

A existência de ovos de *Enterobius* sp. ou *Taenia* sp. aderidos à pele do períneo requer, especialmente se há prurido anal, realização de coleta por meio do contato de um pedaço de fita adesiva transparente, que depois é esticada sobre uma lâmina para o exame microscópico. Solicitar apenas o EPF convencional não possibilita o diagnóstico da maioria das infecções por *Enterobius vermicularis*.

Verificado um ovo de *Taenia* sp., é fundamental a identificação da espécie, o que depende, na prática diária, do exame dos proglotes. Se necessário, devem ser pesquisadas evacuações inteiras processadas por meio de peneira em busca dos proglotes. As infecções por *Taeniasolium* são condições em que se deve ter especial atenção devido ao risco de desenvolvimento de cisticercose, como é abordado no Capítulo Infecções do sistema nervoso central.

Havendo disenteria, suspeita de amebíase e/ou coleta de material por meio de colonoscopia, os fragmentos contendo muco, pus ou sangue devem ser o mais rapidamente possível examinados entre lâmina e lamínula, diluídos em solução salina aquecida a 37°C, em busca dos trofozoítas, com movimentos lentos de emissão de pseudópodes e contendo hemácias ingeridas, o que caracteriza a *Entamoeba histolytica*. Deve ser realizado o mesmo procedimento com material aspirado de lesões hepáticas ou tumorações com necrose central de outras localizações em que haja suspeita de amebíase. Os ovos são elementos centrais na patogenia e para o diagnóstico da esquistossomose, e eles são facilmente visualizados no exame de fezes e no centro de granulomas nas lesões teciduais.

Pode-se realizar a pesquisa de *Giardia* sp. ou de larvas de *Strongyloides* sp. a partir da coleta de material diretamente do duodeno, por endoscopia ou por outros procedimentos, tais como cápsulas presas por uma linha, ingeridas e posteriormente retiradas para exame a fim de evidenciar a existência de trofozoítas flagelados ou de larvas. Na hiperinfecção por *Strongyloides* sp., as larvas podem ser encontradas no escarro ou na aspiração do conteúdo gástrico, o que pode ser um método rápido e eficaz de diagnóstico de uma situação potencialmente muito grave.

TRATAMENTO

O tratamento das parasitoses intestinais deve ser indicado a partir de manifestações clínicas e do diagnóstico etiológico. Deve-se restabelecer a importância configurada ao EPF por meio da exigência e do controle de qualidade na realização desse método, com participação fundamental nessa cobrança do médico assistente em contato direto com o laboratório. O tratamento “preventivo” periódico deve ser descartado, pois é uma conduta que ignora a diversidade dos agentes, que podem ser protozoários ou vermes, cilíndricos ou chatos, com peculiaridades quanto à droga de escolha em cada caso (Tab. 69.2). A administração de medicamentos sem evidência de doença expõe o indivíduo a efeitos adversos e tóxicos. Além disso, eliminar infecções assintomáticas pode agravar estados de hipersensibilidade e lesões autoimunes, o que tem sido objeto de estudos atualmente em torno da “hipótese da higiene”. De maneira geral, em indivíduos imunocompetentes, as infecções por *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora* e microsporídeos são de remissão espontânea. Em qualquer situação, mais importante que o tratamento específico são as medidas de correção dos distúrbios hidreletrolíticos, pois a principal causa de morte em pacientes com essas infecções é a desidratação.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O estudo radiológico evidencia extensa área de consolidação na base direita e discretos infiltrados na base esquerda dos pulmões (Fig. 69.1).

A partir do aspirado traqueal, observam-se inúmeras larvas de nematódeos (Fig. 69.2). Embora tanto larvas de *Ascaris* quanto de ancilostomídeos, em migração usual, possam ser visualizadas nas secreções das vias aéreas, somente nas formas de hiperinfecção ou disseminada da estrongiloidíase pode-se ter o quadro pulmonar grave, como o relatado neste caso clínico. A síndrome de “passagem de larvas pelo pulmão” é um evento que ocorre rapidamente e de regressão espontânea. As larvas de *Strongyloides stercoralis* são eliminadas nas fezes, em primeiro estágio de desenvolvimento (L1), para fazer parte do ciclo no solo e nele formar as larvas de terceiro estágio (L3), que são infectantes e capazes de penetrar na pele.

Os corticoides apresentam semelhanças moleculares com hormônios dos vermes que controlam a maturação das larvas e podem induzir uma aceleração da transformação da L1 em L3 antes da eliminação nas fezes. Assim, grandes quantidades de larvas podem penetrar nas paredes dos intestinos sucessivamente, produzindo lesões graves, como no caso desse paciente.

Uma lição fundamental dessa discussão de caso é que, havendo uma lesão pulmonar em que não é evidenciada

TABELA 69.2 Bases fisiopatológicas para o tratamento das parasitoses intestinais

Protozoários com íntimo contato com o hospedeiro	
<i>Giardia</i> – adesão firme na superfície dos enterócitos	Metronidazol, 5 mg/kg/dia, 3 x/dia; 250 mg, 3 x/dia (adultos) Segunda opção: tinidazol
<i>Entamoeba histolytica</i> – invasão dos tecidos	Metronidazol, 35-50 mg/kg/dia, 3 x/dia; 750 mg, 3 x/dia (adultos) Segunda opção: tinidazol
<i>Cryptosporidium</i> – invasão dos enterócitos	Nitazoxanida, 16 mg/kg/dia, 2 x/dia, por 3 dias; 1.000 mg/dia, 2 x (adultos) Dobrar a dose e prolongar o tratamento em indivíduos imunodeprimidos Segunda opção: paromomicina
<i>Isospora</i> e <i>Cyclospora</i> – invasão dos enterócitos	Sulfametoxazol (SMZ) + Trimetoprim (TMP) 25 mg/kg SMZ + 5 mg/kg TMP 160 mg SMZ + 80 mg TMP, 4x/dia, por 10 dias (adultos)
Protozoários na luz do intestino	
<i>Entamoeba coli</i> , <i>E. hartmanni</i> , <i>Entamoeba dispar</i> , <i>Iodamoeba</i> , <i>Endolimax</i>	Não é necessário tratamento. São amebas não patogênicas
<i>Entamoeba histolytica</i> – a única ameba patogênica	Paromomicina, 25-35 mg/kg/dia, 3 x/dia (adultos e crianças) Opções: teclozan e iodoquinol
Vermes cilíndricos na luz do intestino	
<i>Ascaris</i> , <i>Ancylostoma</i> , <i>Necator</i> , <i>Enterobius</i> , <i>Trichuris</i>	Albendazol, 400 mg, dose única Opção: mebendazol
Vermes cilíndricos – passagem pelos tecidos	
<i>Strongyloides</i>	Ivermectina/vermectina, 200 µg/kg/dia, por 2 dias. Opção: tiabendazol, 25 mg/kg/dia, ou albendazol por 3 dias Em caso de estrongiloidíase grave, a duração do tratamento deve ser estendida até a cura parasitológica
<i>Ascaris</i> , <i>Ancylostoma</i> e <i>Necator</i> – cujas larvas fazem passagem pelo pulmão	Administrar novamente albendazol ou outras opções, 14 dias após o primeiro tratamento, para eliminar os vermes resultantes de eventual migração que pode ter ocorrido por ocasião da primeira dose
Vermes chatos – tanto na luz quanto nos tecidos	
<i>Taenia</i>	Praziquantel, 5-10 mg/kg, dose única. Opção: albendazol, 400 mg/dia, por 3 dias. Se for <i>Taenia solium</i> , investigar no paciente e nos contatos próximos a possibilidade de cisticercose
<i>Hymenolepis</i>	Patogenicidade discutível. Praziquantel, 20 mg/kg, dose única
<i>Schistosoma mansoni</i>	Praziquantel, 50-60 mg/kg, dose única

a existência de bactérias ou quando não há resposta aos antibióticos em 48 horas, outras etiologias não bacterianas devem ser consideradas. Em um paciente imunodeprimido por outra doença de base e pela medicação, especialmente se estiver utilizando corticoide, deve-se atentar para a ocorrência de *estrongiloidíase* grave.

LEITURAS RECOMENDADAS

Harhay MO, Horton J, Olliaro PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(2):219-34.

Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(16):1937-48.

Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):1-9.

Rossignol JF. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):887-94.

Roxby AC, Gottlieb GS, Limaye AP. Limaye. Strongyloidiasis in transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1411-23.

Sepse

Carolina Rocha Barone

Luiz Antonio Nasi

Paulo Corrêa da Silva Neto

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 50 anos, com índice de massa corporal (IMC) de 30 kg/m², foi internado no centro de tratamento intensivo por broncopneumonia há duas semanas. Apresentava história de asma sem controle adequado e diabetes melito por corticoterapia crônica. Já havia utilizado amoxicilina, via oral, por cinco dias, não obtendo melhora. Chegou hipotenso e desidratado, observando-se melhora dos níveis tensionais após hidratação parenteral.

Iniciou-se cefepima e azitromicina intravenosas. Nas 24 horas seguintes, foi necessária a utilização de ventilação mecânica invasiva devido à piora do quadro respiratório (broncospasmo) e a sedação contínua com midazolam. Administrou-se vasopressor, mas, em 24 horas, a pressão arterial manteve-se estável (120/70 mmHg), e, então, foi suspenso. Após várias tentativas de alimentação via enteral terem sido feitas (devido ao refluxo do conteúdo gástrico do paciente), ele foi mantido em NPO, e iniciou-se nutrição parenteral total. No final da terceira semana, apresentou novamente febre de até 38°C e distensão abdominal. Ele permaneceu sedado, e um novo raio X de tórax não evidenciou piora do quadro pulmonar. Realizou-se pausa alimentar e solicitou-se uma ecografia abdominal à beira do leito, que identificou apenas distensão não significativa de alças de delgado. Não havia coleções, líquido entre alças, e a vesícula não continha cálculos, mas sim um leve espessamento de parede atribuído ao NPO.

Nas 12 horas seguintes, o paciente apresentou piora clínica e hipotensão arterial (pressão arterial: 80/50 mmHg), sem resposta a 1 L, IV, de soro fisiológico a 0,9%, sendo iniciada infusão de solução de noradrenalina. Um novo hemograma evidenciou piora da leucocitose (LT de 18.600, 10% de bastões), aumento da creatinina (de 1,8 para 2,5) e queda do bicarbonato na gasometria arterial (HCO₃ de 19 mEq/L). A dosagem sérica da amilase, da lipase e as provas hepáticas permaneceram normais. Após 24 horas da piora clínica, o paciente passou a apresentar agravamento do quadro hemodinâmico, havendo necessidade de administrar dose altas de noradrenalina, sendo transportado para realização de uma tomografia computadorizada (TC) de abdome.

INTRODUÇÃO

A sepsé é uma síndrome clínica complexa causada pela exagerada resposta inflamatória do indivíduo à infecção, que não apresenta manifestações clínicas específicas. Ao longo do tempo, que pode ser de horas ou dias, estabelece-se progressiva disfunção de um ou mais órgãos (sepsé grave), hipotensão arterial refratária (choque séptico), falência orgânica múltipla e morte.¹

A sepsé grave e o choque séptico são as principais causas de morte hospitalar no Brasil. O estudo BASES, em 2004, observou que, para cada 1.000 pacientes internados nas UTIs brasileiras, 61,4% apresentaram sepsé, 35,6%, sepsé grave, e 30%, choque séptico, com taxas de mortalidade respectivamente de 33,9%, 46,9% e 52,3%.²

Nos Estados Unidos (EUA), nos últimos anos, verificou-se um aumento na ocorrência de sepsé grave de 25,6% (1993) para 43,8% (2003), e o número de hospitalizações quase dobrou em um período de 11 anos.³

Em 2004, um grupo internacional de especialistas no tratamento da sepsis e do choque séptico, representando 11 organizações, criaram a Surviving Sepsis Campaign e publicaram a primeira diretriz de manejo.⁴ Em 2008, as diretrizes foram atualizadas, reafirmando as recomendações de 2004 e enfatizando que, assim como em casos de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral (AVC), as primeiras horas do atendimento podem influenciar o resultado do tratamento.⁵

Em 2010, resultados de um estudo, realizado com mais de 15 mil indivíduos tratados em 165 hospitais (incluindo sul-americanos), e que avaliou as recomendações da Surviving Sepsis Campaign e sua adesão, sugeriram que, ao longo dos últimos anos, pode-se observar uma melhoria da qualidade no atendimento de pacientes com sepsis, considerando-se o conjunto das metas terapêuticas e de monitoração relativas às primeiras 6 e 24 horas da admissão.⁶ Embora o estudo não tenha estabelecido uma relação direta de causa e efeito, foi constatada uma redução das taxas de mortalidade hospitalar, por dois anos de observação, com as recomendações da Surviving Sepsis Campaign (Fig. 70.1)

Não está claro, entretanto, se a redução da mortalidade observada nessa série tenha ocorrido por mudanças nas práticas de medição dos parâmetros de gravidade ou por alterações no tratamento. De qualquer forma, a adesão às medidas sugeridas pela Surviving Sepsis Campaign parecem apresentar impacto no atendimento de pacientes com sepsis/choque séptico, embora as taxas de adesão nos diversos centros estudados ainda permaneçam relativamente baixas (31 a 36%).⁶

DEFINIÇÕES

Sepsis. Apresenta sepsis um paciente com história sugestiva de quadro infeccioso recente e que evidencie dois ou mais dos seguintes critérios:

- Temperatura maior do que 38°C ou menor do que 36°C.
- Frequência cardíaca (FC) maior do que 90 bpm (não havendo ritmo fixo de marca-passos (MP) ou uso de drogas que bloqueiem a FC).
- Frequência respiratória (FR) maior do que 20 mrpm ou uso de ventilação mecânica.
- Taxa de leucócitos maior do que 12.000/ μ L ou menor do que 4.000/ μ L ou mais de 10% de formas jovens.
- Glicemia maior do que 120 mg/dL.
- Alteração aguda do estado mental (p. ex., delírio).
- Calafrios.

Sepsis grave. Apresenta sepsis grave um paciente com história sugestiva de quadro infeccioso recente que evidencie sinais de disfunção orgânica no momento do diagnóstico não relacionados à doença crônica e ao local

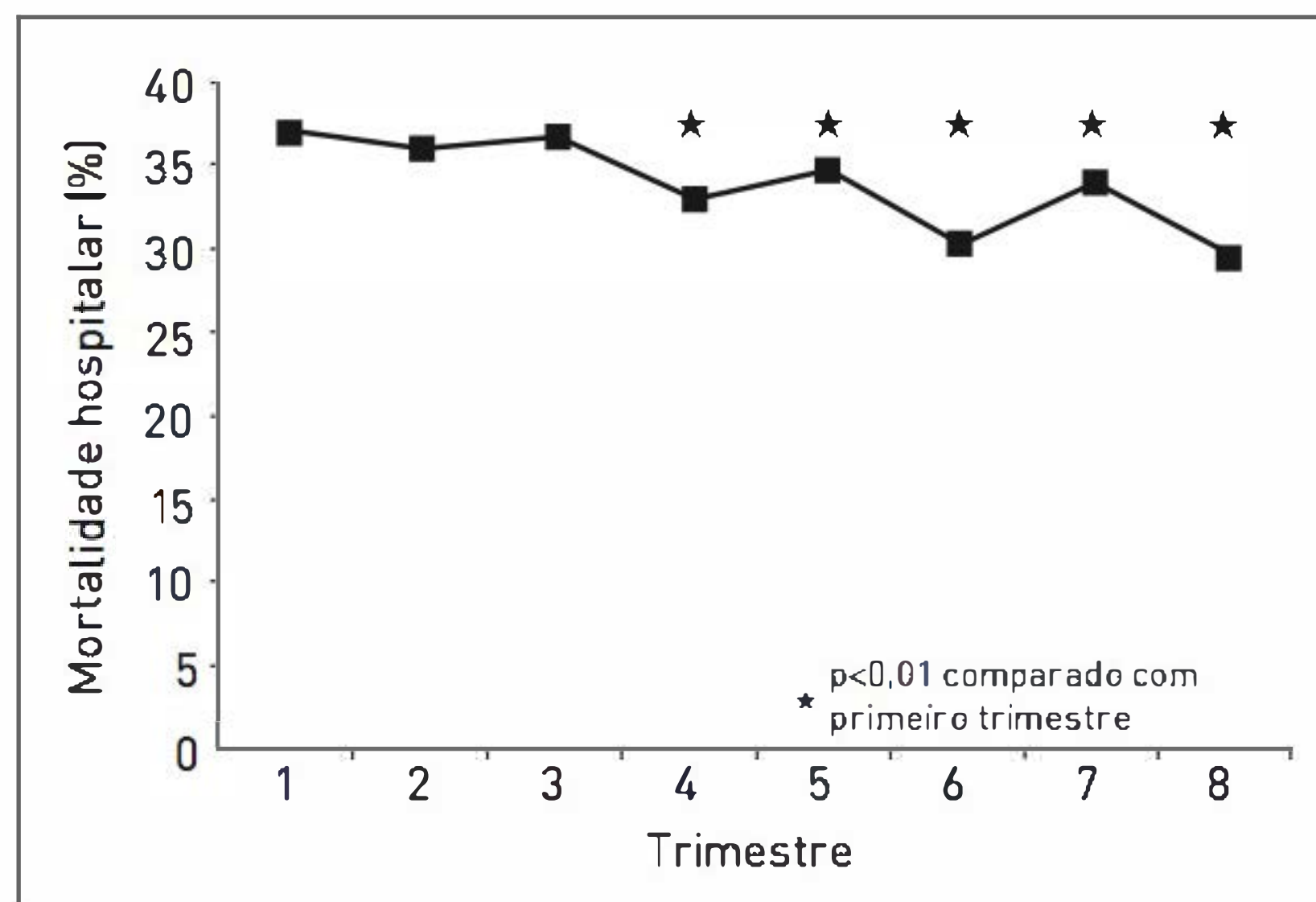


FIGURA 70.1

Mudança na mortalidade hospitalar ao longo do tempo ($p < 0,01$ em comparação com o primeiro trimestre). Nota-se que o eixo Y (dividido em trimestres) enfatiza a mudança relativa ao longo do tempo após 40% do período da análise.⁶

Fonte: Finfer.⁶

da infecção. (Observação: a disfunção respiratória deve ser considerada mesmo em casos de infecção respiratória.) Os sinais de disfunção orgânica são os seguintes:

- Bilirrubina maior do que 2 mg/dL.
- Creatinina maior do que 2,0 mg/dL ou oligúria (diurese menor do que 0,5 mL/kg/h nas últimas 2 horas).
- Taxa de plaquetas menor do que 100.000.
- Índice internacional normalizado (INR) maior do que 1,5 ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) maior do que 60 s.
- Lactato maior do que 2 mmol/L e/ou
- Infiltrado pulmonar com relação entre pressão de oxigênio alveolar (PaO_2) e fração inspirada de oxigênio em uma mistura gasosa (FiO_2) menor do que 300 ou com mais necessidade de oxigênio inalado para manter saturação de oxigênio (SaO_2) maior do que 90%.
- Alteração aguda do estado mental (p. ex., delírio).

Choque séptico. Apresenta choque séptico um paciente com história sugestiva de quadro infeccioso recente que evidencie:

- Pressão arterial sistólica (PAS) menor do que 90 mmHg ou pressão arterial média (PAM) menor do que 65 mmHg ou queda na PAS maior ou igual a 40 mmHg que se mantenha após a infusão de, no mínimo, 20 mL/kg de peso de cristalóide (SF a 0,9%) e que seja necessária a administração de vasopressor (dopamina ou noradrenalina) para manter os valores da PA superiores aos mencionados.
- Qualquer PA que após a infusão de, no mínimo, 20 mL/kg de peso de cristalóide (SF a 0,9%), apresentan-

do hemoglobina maior do que 7 mg%, com ou sem vasopressor, e pressão venosa central (PVC) maior do que 8 mmHg, mantenha saturação venosa de oxigênio (SvO₂) menor do que 70%.

Choque séptico refratário. Nesses casos, é necessária a administração de dopamina maior do que 15 g/kg/min ou norepinefrina/epinefrina maior do que 0,25 g/kg/min para manter a PAM superior a 60 mmHg (80 mmHg se o paciente for previamente hipertenso).

EPIDEMIOLOGIA

A seps é a causa mais comum de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) não coronariana⁷ e tem representado um pesado fardo para os sistemas de saúde em todo o mundo, devido ao seu alto custo econômico e social.⁸

Nos EUA, a incidência anual de seps é de 50 a 95/100.000 habitantes, e esse valor tem aumentado 9% a cada ano.⁸ Além disso, a seps é responsável por 2% das internações hospitalares e 10% das admissões em UTIs.⁹ Entre os pacientes com seps, aproximadamente 9% desenvolvem seps grave, e 3%, choque séptico.⁹

Um estudo brasileiro, envolvendo 75 unidades de terapia intensiva em várias regiões do Brasil, avaliou 3.128 pacientes, sendo 521 (16,7%) diagnosticados com seps, seps grave ou choque séptico. A idade média foi de 61,7 anos, sendo 55,7% indivíduos do sexo masculino, e a mortalidade global, em 28 dias, foi de 46,6%. As duas principais fontes de infecção como causa da seps foram o trato respiratório (69%) e o abdome (23,1%).¹⁰

Idade avançada, câncer, imunodeficiência, falência orgânica crônica, fatores iatrogênicos^{8,9,11} e genéticos,¹² sexo masculino,¹³ origem étnica não branca (entre os norte-americanos),⁸ e polimorfismos de genes que regulam a imunidade¹⁴ constituem os principais fatores de risco da seps.

Em um grande estudo nos EUA, o índice de seps em pacientes com 65 anos ou mais foi de 65% comparado aos demais pacientes. Além disso, os idosos apresentaram um risco relativo 13 vezes maior de desenvolver seps do que os mais jovens. Infecção respiratória e do trato geniturinário foram as causas mais comuns da seps com o avançar da idade. Além disso, os pacientes mais velhos evidenciaram maior probabilidade de estar infectados com organismos gram-negativos.¹⁵

As bactérias gram-negativas predominam em como causa da seps, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* a mais prevalente, seguida do *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA). A multirresistência é crescente em todos os continentes.^{11,16-18} Já nos EUA e em alguns países da Europa, as bactérias gram-positivas são as principais, com destaque para os enterococos e estafilococos.¹⁰

A suscetibilidade e a resposta às doenças infecciosas também se relacionam ao fator hereditário. Sorensen e colaboradores¹² verificaram que a contribuição genética para a morte por infecção é cinco vezes maior do que para o câncer.¹⁹⁻²¹ Atualmente, pesquisadores têm procurado identificar variantes genéticas associadas à maior suscetibilidade de desenvolver seps, o que permitirá a identificação precoce de desfechos negativos (p. ex., a partir de um caso de pneumonia, será possível estimar o risco de ocorrência da síndrome do desconforto respiratório agudo).²²

PATOGÊNESE

A seps resulta de uma complexa interação entre o microrganismo infectante e a resposta imune, a partir de células fagocíticas, criando um estado fisiopatológico pró-inflamatório e pró-coagulante no hospedeiro.^{23,24} A seps é, portanto, a resposta sistêmica à infecção manifestada pelo envolvimento de tecidos normais distantes do sítio primário de infecção.²⁵

A resposta do hospedeiro inicia-se quando células imunes inatas, particularmente macrófagos, reconhecem e se ligam a componentes microbianos, desencadeando diversas reações e rotas metabólicas que resultam na produção e na liberação de citocinas pró-inflamatórias², com consequente lesão celular. Estabelece-se a falência dos órgãos a partir da disfunção mitocondrial, havendo aumento do déficit de oxigênio pelos tecidos.²⁵

■ Resposta imune e inflamatória

O processo inflamatório inicial na seps parece ser mediado por receptores de reconhecimento-padrão ou *toll-like receptors* (TLR) e CD14. Ambos reconhecem os patógenos e seus produtos.²⁶ Atualmente, dez TLR foram observados em humanos, e a quantidade de seus ligantes antimicrobianos específicos está aumentando.²⁷ Os TLR-2 reconhecem os peptídeoglicanos das bactérias gram-positivas, enquanto os lipopolissacarídeos (LPS) das gram-negativas são reconhecidos pelos TLR-4 (Fig. 70.2).^{24,28}

Os TLRs desencadeiam vários eventos intracelulares que resultam na translocação nuclear do NF-κB, um fator de transcrição que promove a expressão gênica de moléculas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-1 beta (IL-1beta) e também citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10).²⁹

Juntos, TNF-alfa e IL-1beta, ampliam a imunidade inata por ativarem a resposta imune adaptativa. Dessa forma, a partir da ativação das células B, elas liberam imunoglobulinas facilitadoras da apresentação de antígenos

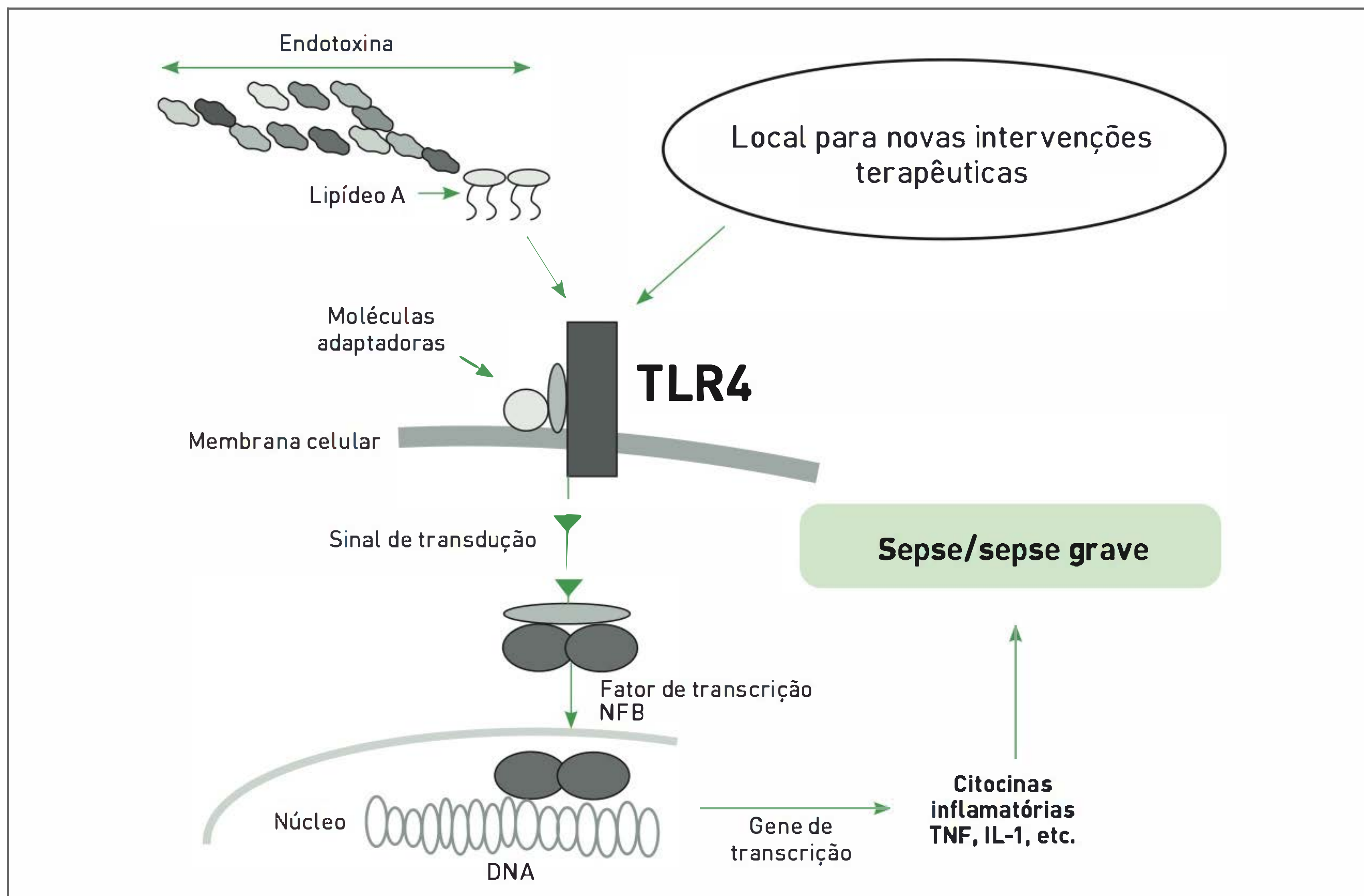


FIGURA 70.2

Toll-like receptor 4 (TLR4): Local para novas intervenções (novas drogas) com possibilidade de bloquear a transdução de sinal do receptor, o qual, na sequência, inibe a liberação de citocinas inflamatórias, IL-1 e TNF, e suprime o desenvolvimento da sepsis grave.

para as células fagocitárias.²⁴ O *feedback* positivo é feito pelas células T *helper* tipo 1 (Th1), secretando citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-1beta). Em oposição a isso, atuam as células T *helper* tipo 2 (Th2), secretando interleucinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10).³⁰

Grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea contribuem para a progressão do processo séptico. Tanto o TNF-alfa quanto a IL-1 podem causar febre, hipotensão, leucocitose, indução de outras citocinas pró-inflamatórias e ativação simultânea da coagulação e fibrinólise.²⁵

Os efeitos das citocinas pró-inflamatórias determinam o aumento e a expressão das moléculas de adesão dos leucócitos,²⁶ que, quando ativados, migram da corrente sanguínea para os tecidos inflamados¹⁴ através das células endoteliais. Os neutrófilos ativados também causam aumento da permeabilidade vascular, causando edema tecidual. Por fim, o óxido nítrico, um potente vasodilatador liberado pelas células endoteliais, passa a apresentar papel fundamental na patogênese do choque (choque séptico).²⁴

A ativação dos monócitos e dos macrófagos e a intensa ação dos mediadores iniciais acarretam a síntese de outras

citocinas, como IL-6, IL-8, IL-10 e HMGB1 (*high mobility group protein box 1*), com vários efeitos sinérgicos e antagônicos na resposta inflamatória. A IL-6, principalmente, tem papel relevante, pois desencadeia a reprogramação da expressão gênica hepática, a denominada resposta de fase aguda. A resposta de fase aguda também induz a formação de várias proteínas que limitam a inflamação,¹⁴ entre elas, a proteína C-reativa.³¹

■ Efeitos sistêmicos

Quando a resposta imune torna-se generalizada, a lesão celular generaliza-se também.²⁵ Além disso, lesões microcirculatórias e endoteliais frequentemente se desenvolvem durante a sepsis, as quais reduzem a área de troca de oxigênio tecidual.²⁵ Os eritrócitos perdem a capacidade de se deformarem na microcirculação sistemicamente,³²⁻³⁴ dificultando ainda mais a oxigenação das células e dos tecidos.

A lesão citopática também pode ocorrer devido à inibição direta de complexos enzimáticos respiratórios, danificados por estresse oxidativo e degradação do DNA mitocondrial.³⁵ Esse tipo de lesão desencadeia citotóxi-

cidade. Um estudo realizado em 28 pacientes sépticos criticamente doentes que foram submetidos à biópsia do músculo esquelético no prazo de 24 horas de internação na UTI³⁶ observou que a concentração de ATP do músculo esquelético, um marcador da fosforilação oxidativa mitocondrial, foi significativamente menor nos 12 pacientes que morreram de sepse em relação aos 16 sobreviventes. Houve também associação entre a disfunção mitocondrial com a superprodução de óxido nítrico, depleção de antioxidantes e gravidade da evolução clínica.²⁵

■ Desregulação da coagulação

Além da inflamação, a cascata da coagulação também é ativada, observando-se aumento dos fatores pró-coagulantes e redução dos anticoagulantes.^{24,37} A coagulação é iniciada por meio da expressão do fator tecidual (FT) na superfície das células endoteliais e dos monócitos, um evento que pode ser desencadeado por produtos bacterianos.³⁸ O FT na superfície celular ativa o fator VII, resultando no complexo fator VIIa e FT que converte o fator X em Xa. Em conjunto ao fator Va, o fator Xa converte a protrombina em trombina, fato que resulta na clivagem do fibrinogênio em fibrina. A fibrina, por sua vez, age na homeostasia, o que geralmente é benéfico, mas, nessa situação, impede a chegada de oxigênio aos tecidos e pode induzir nova lesão inflamatória, devido à coagulação intravascular.²⁶

Os fatores anticoagulantes endógenos modulam a coagulação, aumentam a fibrinólise e removem microtrombos (p. ex., proteína C, proteína S, antitrombina III e o inibidor da via do fator tecidual [*tissue factor pathway inhibitor* – TFPI]). No entanto, na sepse, esses fatores estão diminuídos ou inativados, interrompendo a fibrinólise.²⁴

Os pacientes com sepse frequentemente manifestam coagulação intravascular disseminada (CIVD), com consumo de plaquetas e prolongamento dos tempos de coagulação, causando obstrução dos vasos sanguíneos e redução do fluxo.²⁵

■ Imunossupressão no curso da sepse

Tardamente no curso da sepse, observa-se uma fase de imunossupressão, decorrente da anergia, linfopenia, hipotermia, e o surgimento de novas infecções (p. ex., nosocomiais). Os linfócitos de pacientes nesse estágio da sepse, quando estimulados *in vitro* com LPS, apresentam uma quantidade menor de citocinas pró-inflamatórias do que os linfócitos de indivíduos saudáveis.²⁴

■ Polimorfismos genéticos

Vários polimorfismos genéticos estão associados ao aumento da suscetibilidade a infecções. Marcadores de

suscetibilidade podem incluir o polimorfismo de um único nucleotídeo de genes que codificam citocinas, receptores de superfície celular, ligantes de lipopolissacarídeo, lecitina ligadora de manose, proteína de choque térmico,³⁹ enzima conversora de angiotensina, inibidor do ativador de plasminogênio e caspase. Acredita-se que essa lista possa ser maior, possibilitando, inclusive, novos alvos terapêuticos.⁴⁰

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da sepse advêm do processo infeccioso primário, variando a sintomatologia de acordo com o local inicial da infecção, com a intensidade do processo inflamatório subjacente e com o comprometimento funcional orgânico agregado.⁴¹ Talvez a resposta do hospedeiro seja tão importante quanto o local da infecção ou o tipo de microrganismo para o desenvolvimento de sepse.

O pulmão é o local mais comum de infecção, seguido do abdome, do trato urinário e de tecidos moles.⁴² Em 20 a 30% dos pacientes, não é determinado um local definitivo da infecção,⁴³⁻⁴⁵ e, até mesmo entre os pacientes em que há forte suspeita de um local, uma proporção similar apresenta culturas estéreis ou com achados microbianos questionáveis.^{46,47}

As bactérias são os agentes etiológicos mais comumente envolvidos na etiologia da sepse, sendo a maioria gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Ps. aeruginosa*) e gram-positivas (*S. aureus* e *Streptococcus pneumoniae*). Vírus e fungos são os patógenos menos frequentemente envolvidos.⁴⁸

O processo inflamatório gera manifestações inespecíficas, como febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia e alcalose respiratória (hipoxemia/hipocapnia), leucocitose ou leucopenia com aumento do número de bastões, hipermetabolismo sistêmico, consumo elevado de oxigênio, hipoperfusão sistêmica, intolerância periférica à glicose, acidose metabólica (lática), estado circulatório hiperdinâmico, oligúria (elevação da ureia e creatinina plasmáticas e alterações do estado de consciência) (Fig. 70.3).⁴²

DIAGNÓSTICO

Para o estabelecimento do diagnóstico, devem ser obtidas amostras dos tecidos para cultura antes de iniciar terapia antimicrobiana se tal conduta não retardar significativamente seu início. Devem-se coletar hemoculturas, duas ou mais, sendo, pelo menos, uma amostra via percutânea e uma de cada acesso vascular, se houver (a menos que o acesso tenha sido inserido a menos de 48 horas). Conforme julgamento clínico, outras culturas também podem ser coletadas.

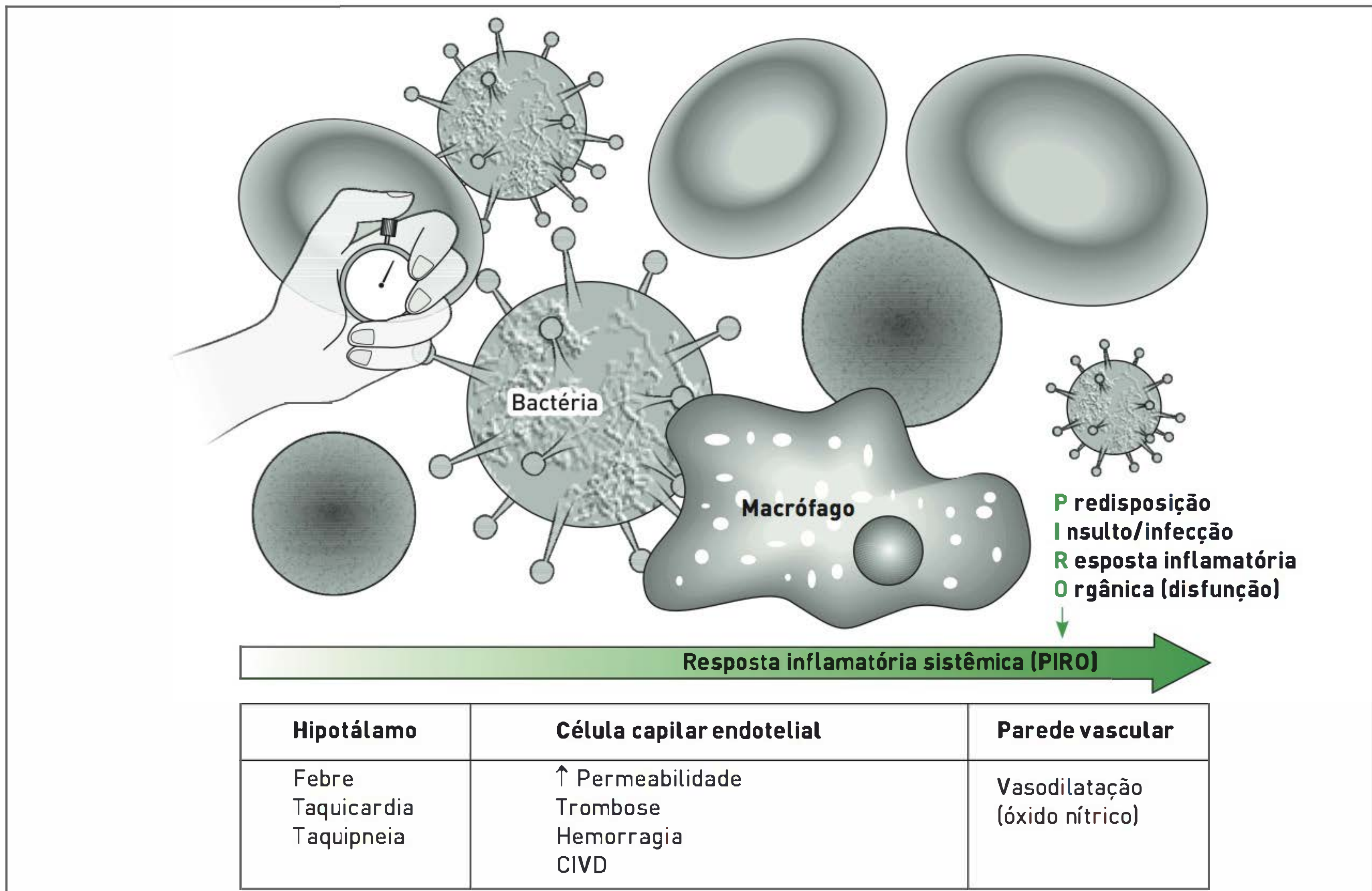


FIGURA 70.3

Entendimento atual da seps e as principais manifestações clínicas. A resposta inflamatória sistêmica gera manifestações inespecíficas mediadas pelo hipotálamo e por células endoteliais da parede vascular: febre, taquicardia, taquipneia, leucocitose ou leucopenia, coagulação intravascular disseminada (CIVD), alteração da permeabilidade vascular, estado circulatório hiperdinâmico, hipotensão, etc. A magnitude das manifestações clínicas, em última análise, depende da predisposição do indivíduo, da virulência microbiológica, da resposta imune/inflamatória do indivíduo e do grau de disfunção orgânica (PIRO).

Devem-se realizar exames de imagem rapidamente para confirmação do diagnóstico, se for seguro para o paciente, avaliando-se o risco-benefício.⁵

Os 10 sinais vitais da seps (SV)

Os 10 sinais vitais da seps (SV) identificam precocemente os pacientes de risco. Nove deles podem ser avaliados em alguns minutos, o décimo (déficit de base ou saturação venosa central de oxigênio [SvCO₂]) requer uma gasometria arterial ou central, que é realizada em torno de 15 minutos em muitos hospitais. Sete dos SVs são fundamentais para verificar se o paciente apresenta déficit de perfusão e maior risco. Se houver dois desses sete parâmetros, a oxigenação tecidual do paciente é ruim, e ele é considerado de alto risco (Tab. 70.1).⁴⁹

De acordo com um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 90 pacientes com seps ou choque séptico, a prevalência dos critérios clínicos para seps foi a seguinte: 87% dos pacientes apresentaram

frequência cardíaca maior do que 90 bpm sem uso de vasopressor; 75%, frequência respiratória maior do que 20 mrpm ou uso de ventilação mecânica; 73%, mais de 12.000 leucócitos, ou menos de 4.000, ou mais de 10% de bastões; 58%, glicose superior a 120 mg/dL; 56%, temperatura maior do que 38°C ou menor do que 36°C; 24%, alteração do estado mental, e 4,3%, calafrios.

TRATAMENTO

Com o objetivo de reduzir a mortalidade em 25% em cinco anos, a Surviving Sepsis Campaign sugeriu uma rotina-padrão para o atendimento dos pacientes com seps, seps grave e choque séptico.⁵ Fatores como o tempo de atendimento das primeiras 6 e 24 horas do diagnóstico e a ordem dos procedimentos a serem realizados são muito importantes para a redução de morbidade e mortalidade.⁵ Com essa estratégia, estudos têm apontado redução da mortalidade hospitalar de 46%

TABELA 70.1 Os dez sinais vitais da sepsis

Sinais vitais	Parâmetros que requerem atenção
Temperatura	≤ 36°C
Pulso	< 50 ou > 100/min
Dor	Nova ou aumento significativo
Frequência respiratória*	< 6 ou > 20/min
SaO ₂ *	< 90% e aumento na FiO ₂
Pressão sanguínea*	PAS < 90 mmHg, PAM < 60 mmHg
Nível de consciência*	Ansiedade/letargia
Enchimento capilar*	> 3 s
Débito urinário*	< 30 mL/h x 5 h (< 100 mL/4 h – excluindo-se falência renal)
SvcO ₂ /déficit de base*	< 65% ou déficit de base ≥ 5 ou ácido láctico > 2

* Fundamentais para saber se o paciente apresenta déficit de perfusão e maior risco.

para 30% (p < 0,009) e da mortalidade em 60 dias de 56% para 44% (p < 0,03).⁵

A terapia baseada em metas (*early goals*) proporciona benefícios significativos em relação à redução da morbidade e da mortalidade em pacientes com sepsis grave e choque séptico,⁴⁹ sendo associada a uma melhoria na qualidade do tratamento da sepsis sustentada e contínua. Embora não necessariamente seja uma relação de causa e efeito, as taxas de mortalidade dos hospitais que participaram da campanha foram reduzidas.⁶ As variáveis hemodinâmicas preditoras de mortalidade em 30 dias foram: PAM e lactato das primeiras 6 horas; PAM, PVC e SvO₂ das primeiras 48 horas. Os valores de PAM e SvO₂ inferiores a 65 mmHg e 70%, respectivamente, mostraram-se bons preditores de mortalidade.⁵⁰

As medidas para o manejo da sepsis grave incluem ressuscitação inicial, antibioticoterapia, controle do sítio de infecção, reposição volêmica, uso de drogas vasopressoras, terapia inotrópica, uso de corticosteroides, proteína C recombinante ativada humana (recomendação fraca) e transfusão sanguínea.⁵

Ressuscitação inicial (*early goals*) > Primeiras 6 horas

- Iniciar imediatamente em pacientes com hipotensão persistente após desafio inicial de volume ou lactato sérico elevado (> 4 mmol/L)

– independentemente da disponibilidade de leito em UTI

• Metas da ressuscitação

- Pressão venosa central (PVC) = 8-12 mmHg
- Pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg
- Débito urinário ≥ 0,5 mL/kg/h
- Saturação venosa de O₂ (SvO₂) central (veia cava superior) ≥ 70% ou SvO₂ mista ≥ 65%. Se não for atingida, deve-se adotar as medidas adicionais:
 - nova infusão de fluidos
 - transfusão de concentrado de hemácias para um hematócrito ≥ 30% e/ou
 - uso de inotrópicos (dobutamina até 20 mg/kg/min)⁵

Antibioticoterapia

- Administração IV precoce: iniciar na primeira hora após reconhecimento de sepsis grave e choque séptico. Antibioticoterapia de amplo espectro e empírica: combinação de antibióticos; boa penetração em foco presumido.
- Utilização de doses adequadas.
- Vigilância epidemiológica comunitária, hospitalar (incluindo CTI).
- Reavaliação diária do esquema conforme resultado das culturas para otimizar o tratamento, prevenir a resistência, evitar a toxicidade e minimizar os custos.
- Duração da terapia limitada a 7 a 10 dias (só deve ser mantida em pacientes que apresentem resposta clínica lenta, sítio de infecção não drenável ou deficiências imunológicas).
- Fatores relacionados à falha do esquema antibiótico inicial (p. ex., gram-negativos resistentes a cefalosporinas de terceira geração, *Staphylococcus* resistente à oxacilina, infecção fúngica e foco persistente).⁵

Terapia inotrópica

- Utilizar dobutamina em pacientes com disfunção miocárdica (elevadas pressões de enchimento e baixo débito cardíaco).
- Não aumentar o débito cardíaco para níveis superiores ao normal.⁵

A emergência da resistência antimicrobiana tem tornado a realização do tratamento de pacientes com infecções em UTIs cada vez mais difícil. Para o tratamento destes ca-

sos, novos antibióticos estão em investigação, mas ainda não disponíveis no mercado dos EUA.⁵¹ Devido à sua atividade combinada contra patógenos nosocomiais gram-positivos e gram-negativos, a ceftobiprola, por exemplo, parece ter um papel potencial como monoterapia empírica para suspeita de infecções mistas em UTI.⁵¹ O isavuconazol é um antifúngico novo amplamente ativo contra *Candida* sp. e *Aspergillus*.⁵¹

Reposição volêmica

- Cristaloides ou coloides (naturais ou sintéticos).
- PVC ≥ 8 mmHg (≥ 12 mmHg se em uso de ventilação mecânica).
- Infundir a solução enquanto o paciente apresentar melhora hemodinâmica.
- Reposição volêmica em pacientes com suspeita de hipovolemia, iniciando com volume maior ou igual a 1.000 mL de cristaloides ou 300 a 500 mL de coloides em 30 minutos.
- Reduzir reposição volêmica quando PVC ou pressão da artéria pulmonar ocluída por balão aumentarem, sem ocorrer melhora hemodinâmica concomitante.⁵

Drogas vasopressoras

- Manter PAM ≥ 65 mmHg.
- Administrar norepinefrina ou dopamina por cateter central (primeira escolha). Nos pacientes cardiopatas, preferir a norepinefrina (a dopamina pode ser arritmogênica). A vasopressina pode ser utilizada associada ou para reduzir a dose das catecolaminas pressóricas, embora não se saiba sobre seu impacto na sobrevida.
- Não utilizar baixas doses de dopamina para proteção renal (baixas doses = placebo)
- Em pacientes que precisem de vasopressores, inserir linha arterial assim que possível.⁵

pacientes com choque séptico, a administração de dopamina está associada à maior mortalidade e à maior incidência de eventos arrítmicos em comparação com a administração de noradrenalina.⁵²

Transfusão sanguínea

- Repor hemácias se a hemoglobina for menor do que 7,0 g/dL, tendo como alvo 7 a 9 g/dL em adultos (níveis mais altos podem ser necessários em circunstâncias especiais, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda, cardiopatia cianótica ou acidose láctica).

Ressuscitação inicial nas primeiras 24 horas

Corticosteroides

- Considerar fortemente insuficiência suprarrenal no paciente com hipotensão refratária associada a meningococemia fulminante, uso prévio de corticosteroides, TBC disseminada ou pacientes sépticos com Aids.
- Não utilizar doses maiores do que 300 mg de hidrocortisona por dia (doses elevadas são inefetivas e podem aumentar o risco de infecção e miopatia).
- Não utilizar corticosteroides para tratar sepse se não houver choque (não há contraindicação de manter seu uso caso o paciente já os utilizasse previamente).⁵

Estratégias que modulam a resposta inflamatória

- Adultos com sepse grave e baixo risco de morte não devem receber proteína C-recombinante (Apache II < 20 ou falência de um órgão). Sugere-se sua indicação para adultos com disfunção de órgãos induzida pela sepse, com risco elevado de morte, geralmente com Apache II ≥ 25 , ou com disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Questiona-se a recomendação da PCRAh recentemente pelo fato de apenas um ensaio clínico com críticas metodológicas ter sido publicado.⁵
- Os ensaios clínicos envolvendo estratégias que modulam a resposta do hospedeiro à sepse foram iniciados há 25 anos. Apesar de haver um certo desânimo, inclusive comercial, diversas estratégias que foram avaliadas em coortes suficientemente grandes sugerem certa tendência de que a eficácia biológica possa resultar em melhoria na mortalidade absoluta de cerca de 2 a 4%. A Figura 70.4 apresenta cinco ensaios clínicos de diferentes estratégias terapêuticas que focam produtos microbianos ou mediadores endógenos da resposta do hospedeiro, com consistente sinalização para o benefício clínico.

Uma metanálise, realizada em estudos observacionais e randomizados, que comparou o uso de dopamina *versus* o de norepinefrina no tratamento de choque séptico observou que, nos estudos randomizados, para os quais não houve heterogeneidade ou viés de publicação detectado ($p < 0,77$), a dopamina foi associada a maior risco de morte (RR 1,10; IC 1,01-1,20; $p < 0,035$). Já nos dois ensaios que relataram arritmias, estas foram mais frequentes com a dopamina do que com a norepinefrina (RR 2,34; IC 1,46-3,77; $p < 0,001$). Conclui-se que, em

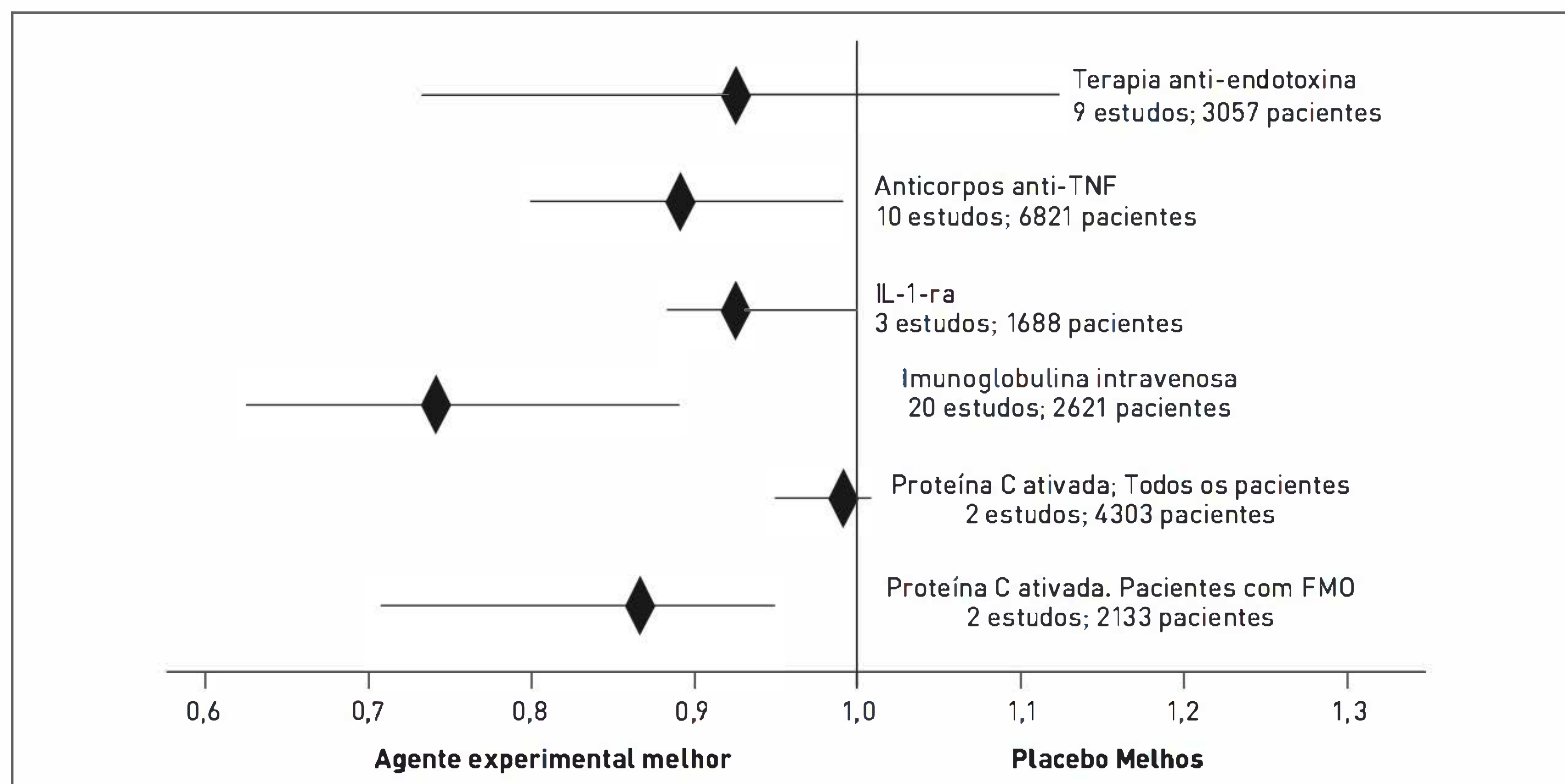


FIGURA 70.4

Resultados de ensaios clínicos de diferentes estratégias terapêuticas que focam produtos microbianos ou mediadores endógenos da resposta do hospedeiro.

IL-1ra, antagonista de IL-1R; FMO, falência de múltipla órgãos.

- Não utilizar eritropoietina para tratar anemia advinda da sepse (exceto em caso de insuficiência renal).
- Não utilizar terapia antitrombótica (sem benefício comprovado e maior risco de sangramento).⁵

Ventilação mecânica (VM)

- A ventilação mecânica é a medida protetora para pacientes com sepse grave, diminuindo a mortalidade. O volume corrente deve ser baixo, já que um volume corrente excessivo, bem como a abertura e o fechamento repetido dos alvéolos durante a VM podem causar lesão pulmonar aguda.²⁴

Recomenda-se volume corrente de 6 mL/kg de peso previsto para pacientes com sepse e que apresentem lesão pulmonar aguda ou síndrome da angústia respiratória aguda. Levando-se em consideração a complacência da parede torácica para avaliar a pressão de platô, seu limite deve ser menor ou igual a 30 cmH₂O. O nível da PaCO₂ pode elevar-se mais do que o normal (hipercapnia permissiva) para minimizar pressões de platô e de volume corrente. O nível de pressão positiva no final da expiração (PEEP) deve ser ajustado, objetivando evitar o colapso pulmonar no final da expiração.⁵

Os pacientes em uso de VM devem ser mantidos com a cabeceira da cama elevada, aproximadamente 30 a 45°,

a fim de evitar pneumonias de aspiração. Protocolos de desmame da VM e tentativas de respiração espontânea devem ser realizados regularmente para avaliar a possibilidade de suspensão do uso. Para isso, os pacientes devem preencher os seguintes critérios: estarem alertas, hemodinamicamente estáveis sem uso de vasopressores, não apresentarem nenhuma nova condição de gravidade, tolerarem baixos níveis de PEEP (5 cmH₂O) e de FiO₂ (valores que possam ser supridos por uma máscara facial ou cânula nasal). Não se recomenda o uso de cateter em artéria pulmonar para monitoramento de rotina dos pacientes com lesão aguda de pulmão ou síndrome da angústia respiratória aguda.⁵

Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular

Administrar sedação em pacientes em uso de ventilação mecânica com estado crítico de saúde pode reduzir o período de utilização de VM, de internação em UTI, de hospitalização e taxas de traqueostomia. Os níveis de sedação devem estar de acordo com escalas (tanto com administração em bólus quanto com infusão contínua), com o objetivo de manter o paciente confortável. Recomenda-se a interrupção diária da sedação, permitindo o despertar do paciente e a redefinição da dose do sedativo. Sempre que possível, deve-se evitar o uso de bloqueadores neuromusculares, devido ao risco de polineuropatia.⁵

■ Controle glicêmico

Após a estabilização inicial, indica-se o uso de insulina IV para pacientes com sepse grave e hiperglicemia, visando a manter níveis sanguíneos de glicose menores do que 150 mg/dL. Esses pacientes devem receber uma oferta calórica e ter glicemia monitorada a cada 1 ou 2 horas, até a estabilização; então, a monitoração deve ser realizada de 4 em 4 horas.⁵

■ Terapia de substituição renal

Pode-se efetuar a terapia de substituição renal tanto de modo intermitente quanto contínuo, pois ambos são equivalentes em pacientes com sepse grave e insuficiência renal aguda. O modo contínuo apresenta a vantagem de facilitar o manejo do balanço de líquidos nos pacientes hemodinamicamente instáveis.⁵

■ Terapia com bicarbonato

Essa terapia não é indicada para melhorar a hemodinâmica ou reduzir a necessidade de vasopressores no tratamento de pacientes com hipoperfusão induzida por acidose láctica com pH igual ou maior do que 7,2.⁵

■ Profilaxia de trombose venosa profunda

Os pacientes com sepse grave devem realizar profilaxia para trombose venosa profunda, tanto com heparina não fracionada em baixas doses, administrada de duas a três vezes por dia, quanto com heparina de baixo peso molecular. Caso haja contraindicações, como trombocitopenia, coagulopatia grave, sangramento ativo e hemorragia intracerebral recente, os pacientes devem utilizar dispositivos de compressão pneumática dos membros.⁵

No entanto, o estudo *Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients*, de 2011, observou que o uso de meias elásticas com compressão graduada e de enoxaparina, em comparação ao de meias elásticas com compressão graduada isoladamente, não foi associado à redução na taxa de mortalidade por qualquer causa entre os pacientes hospitalizados agudamente doentes. A profilaxia farmacológica não foi associada a aumento das taxas de sangramento grave, mas a aumento das taxas totais de sangramento (Fig. 70.5).⁵³

■ Profilaxia da úlcera de estresse

Deve-se realizar a profilaxia da úlcera de estresse com bloqueadores H2 ou inibidores de bomba de prótons, objetivando prevenir a hemorragia digestiva. Recomenda-se

que seja avaliado o benefício de prevenir sangramento digestivo alto em relação ao risco de elevar-se o pH do estômago e o potencial de desenvolvimento de pneumonia de aspiração.¹⁴

PROGNÓSTICO

O tratamento eficaz da falência orgânica é essencial devido ao risco de morte.⁵⁴ O risco aumenta em 15 a 20% com a falência de cada órgão adicional.⁵⁵ Em geral, lesão pulmonar aguda ocorre precocemente. Anormalidades graves da função hepática, da coagulação e do sistema nervoso central tendem a manifestar-se horas ou dias após o início da sepse e persistir por períodos variados. A maioria das falências orgânicas geralmente são resolvidas em até um mês nos sobreviventes da sepse.⁵⁵ Na Figura 70.6, têm-se as causas de disfunção orgânica de acordo com o período de sua duração.

■ Disfunção pulmonar

A sepse desenvolve-se com demandas respiratórias extremas: aumento da ventilação por minuto, elevação da resistência das vias aéreas e comprometimento da eficiência muscular.⁵⁶

A insuficiência respiratória muitas vezes progride rapidamente. A frequência respiratória sustentada de 30 respirações por minuto é geralmente um sinal de um colapso ventilatório iminente, mesmo com níveis de oxigênio arterial normais.^{42,57}

A lesão endotelial na vasculatura pulmonar durante a sepse altera o fluxo sanguíneo capilar e aumenta a permeabilidade da microvasculatura, resultando em edema pulmonar intersticial e alveolar.⁵⁸

Embora o dano funcional possa levar meses para se resolver, as alterações subclínicas na espirometria são, por vezes, permanentes.⁵¹

■ Falência cardíaca

O choque é causado pelo inadequado suprimento de oxigênio ou pelo uso impróprio de substratos metabólicos, resultando em acidose láctica e dano tecidual.⁵⁶

A hipotensão que persiste após a reposição de volume é frequentemente o resultado da baixa resistência vascular sistêmica, que pode estar combinada com um baixo índice cardíaco.⁵⁶

A acidose láctica pode decorrer de isquemia global (distribuição inadequada de oxigênio) ou isquemia regional (órgão-específica). Uma vez que a isquemia regional geralmente é causada por distúrbio da autorregulação local ou disfunção celular, é pouco provável que responda a um aumento na oferta de oxigênio.⁵⁶

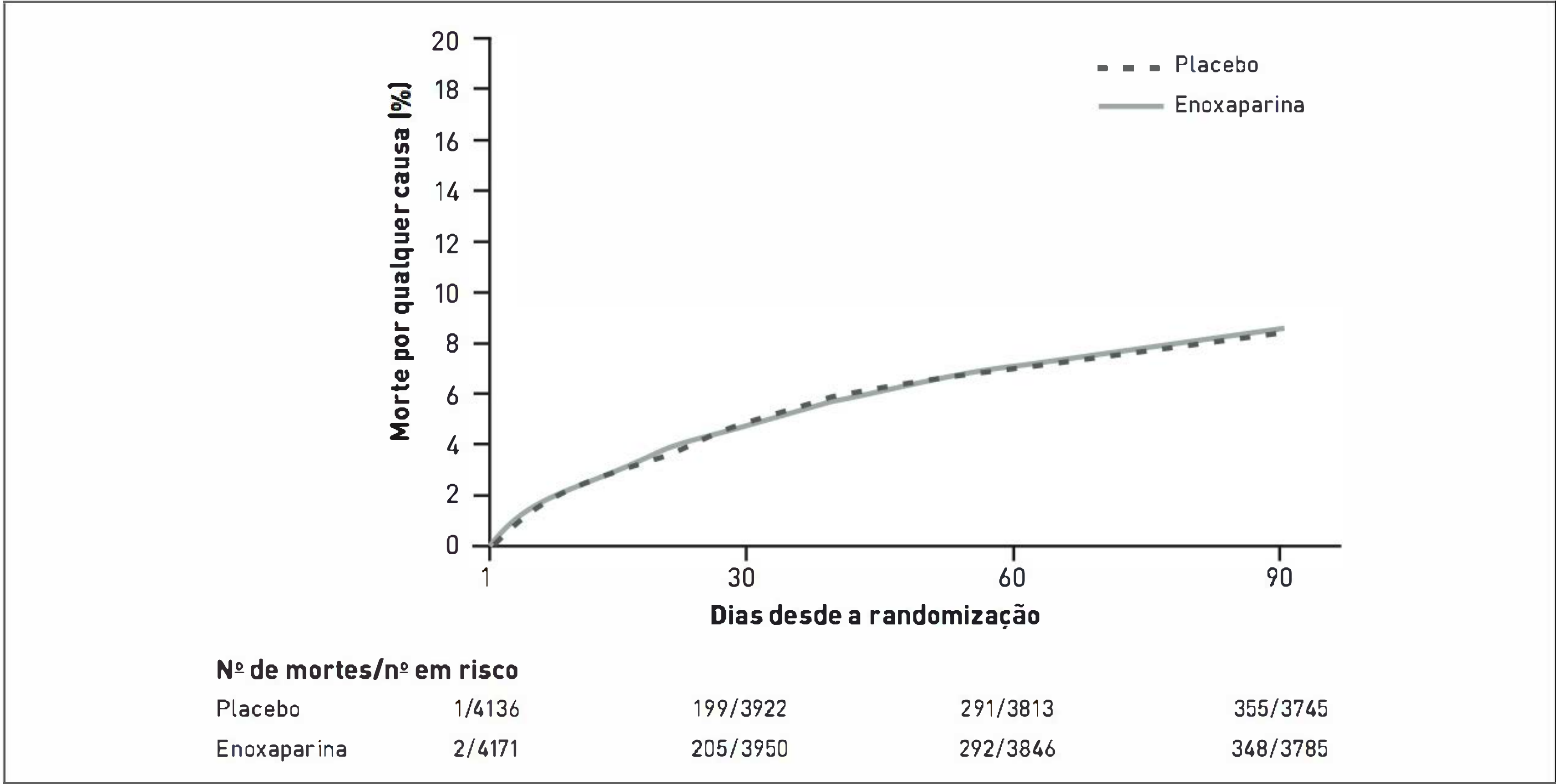


FIGURA 70.5 Porcentagem de pacientes na população com intenção de tratar que morreu por qualquer causa até 90 dias após a randomização. Fonte: Marshall.⁵³



FIGURA 70.6 Causas de disfunção orgânica de acordo com o período de sua duração.

■ **Disfunção renal**

A ocorrência de oligúria transitória é comum, sendo temporalmente relacionada à hipotensão, enquanto o desenvolvimento de anúria é raro. Ao corrigir os déficits de volume e a hipotensão, geralmente há a reversão da oligúria, mas, mesmo com o restabelecimento do fluxo urinário, nem sempre se consegue impedir aumentos

moderados nos níveis de creatinina sérica. A insuficiência renal que requer diálise ocorre em menos de 5% dos pacientes, e a recuperação nesses casos é frequente.⁵⁶

■ **Disfunção gastrointestinal**

O fígado é um filtro mecânico e imunológico para o sangue portal e pode ser uma significativa fonte de citocinas que causam danos ao pulmão.⁵⁹ Para pacientes com função hepática previamente normal, alterações nos níveis séricos de aminotransferase e bilirrubina são comuns, mas franca insuficiência hepática é rara. O choque séptico em geral provoca íleo, que tipicamente persiste por um a dois dias, bem depois da hipoperfusão ser corrigida. O uso de altas doses de sedativos e narcóticos ou a demora para estabelecer alimentação enteral após a resolução do choque podem atrasar ainda mais o retorno da motilidade.⁵⁶

■ **Sistema nervoso central**

O nível de consciência está frequentemente alterado nos pacientes com sepse. A ocorrência de lesões manifestadas no sistema nervoso central e déficits focais, no entanto, são raros. Embora existam dados sugerindo que alguns mediadores inflamatórios suprimam diretamente a função do sistema nervoso central, os efeitos cumulativos de hipotensão, hipoxemia e o tratamento com sedativos e analgésicos causam a maioria das mudanças do estado mental.²⁵

Reduções substanciais nos escores ou nas escalas objetivas da função neurológica, como a escala de coma de Glasgow, quando não atribuíveis a drogas sedativas, indicam prognóstico grave e são geralmente o resultado de hipoxia ou hemorragia intracraniana.^{60,61}

Observa-se neuropatia periférica em pelo menos 25% dos doentes internados em UTIs, manifestada por graus variados de paresia adquirida após sete dias ou mais do início do quadro.^{62,63}

Os pacientes afetados apresentam polineuropatia sensorio-motora, caracterizada clinicamente por fraqueza muscular e atrofia muscular, com redução ou ausência de reflexos tendinosos profundos, perda de sensibilidade periférica para toque leve e picada e relativa preservação da função do nervo cranial.⁶⁴ Não se sabe sobre o mecanismo de lesão axonal nessa condição, e ele deve ser diferenciado da síndrome de Guillain-Barré.²⁵

■ Coagulopatia

A manifestação de coagulopatia subclínica (representada por uma discreta elevação do TP ou TTPa, ou redução moderada na contagem de plaquetas ou do nível de fibrinogênio no plasma) é extremamente comum, mas a de coagulação intravascular disseminada evidente é rara.⁶⁹ A coagulopatia é causada por deficiências do sistema de proteínas da coagulação.^{65,66}

Os pacientes que sobreviveram a episódio de sepsis grave apresentam menos qualidade de vida em relação à população ajustada por sexo e idade até um ano e meio da terapia de tratamento intensivo.⁶⁷

O choque séptico permanece sendo uma causa significativa de morbidade e mortalidade a curto e longo prazo, sendo responsável por grandes gastos do sistema de saúde.

“TUDO OU NADA” NO TRATAMENTO DA SEPSIS

Um estudo observacional de um ano, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com 90 pacientes adultos que foram internados consecutivamente na Emergência e no CTI, avaliou as principais estratégias recomendadas pelas diretrizes do Surviving Sepsis (2008) para diagnóstico, monitoração e tratamento da sepsis/choque séptico (*não publicado*). Foram registradas as seguintes variáveis: coleta de culturas em 3 horas; medida do lactato sérico; ajuste da PVC entre 8 e 12 cmH₂O; manutenção da saturação venosa mista central (Sat VcO₂ > 70%); correção da anemia, quando a hemoglobina fosse menor do que 7 g/dL; administração inicial do(s) antibiótico(s) nas primeiras 3 horas da admissão e reposição hídrica (20 mL/kg) para manutenção da PAM superior a 65 mmHg; e uso de vasopressores.

A mortalidade em 28 dias dos pacientes que receberam cuidados referentes a quatro variáveis foi de 69,2%, comparada à de 51,2% dos que receberam cuidados referentes a quatro ou mais variáveis, com tendência à significância estatística ($p = 0,092$). A realização das sete medidas foi observada em apenas 2,4% dos pacientes. Isoladamente, nenhuma das medidas evidenciou impacto na redução de mortalidade, apenas quando agrupadas houve tendência à redução da mortalidade (denominada “efeito tudo ou nada” no tratamento da sepsis) (Fig. 70.7).

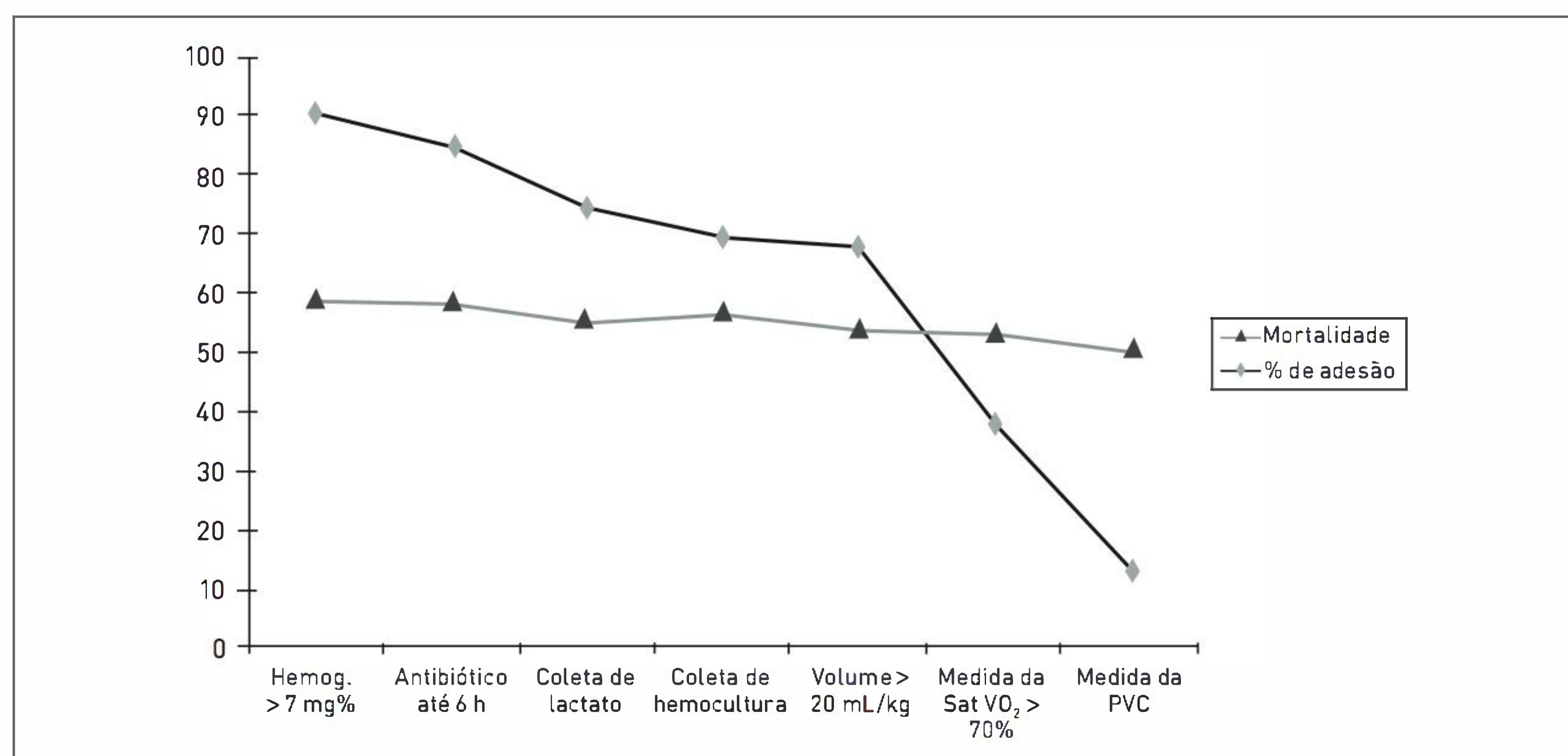


FIGURA 70.7

Taxa de mortalidade e de adesão para cada uma das sete intervenções.

Os pacientes admitidos tanto no serviço de emergência quanto na CTI com choque séptico e sepse grave devem ser tratados com o maior número possível de intervenções, já que nenhuma isoladamente é mais importante do que a outra no prognóstico (efeito “tudo ou nada”). A manifestação de insuficiência respiratória com necessidade de VM é um fator preditor de mortalidade da sepse.

RESULTADOS A LONGO PRAZO

No estudo de Karlsson, os pacientes sobreviventes da sepse, evidenciaram redução na qualidade de vida até dois anos após o insulto séptico, medida pela escala de qualidade de vida QOL (*quality of life*), e aumento de mortalidade cumulativa em até 1,5 vez após a ocorrência da sepse grave e choque séptico.⁶⁷ Síndrome da angústia respiratória aguda e insuficiência renal aguda foram as principais disfunções relacionadas a pior prognóstico e redução da qualidade de vida.^{68,69}

Em casos de sepse, não há marcadores diagnósticos definidos, e os sinais e os sintomas são inespecíficos. Além disso, o tratamento envolve intervenções que são tempo-dependentes, como drenagem do foco de infecção, administração precoce de antibiótico e estabilização hemodinâmica. Deve-se atentar para os grupos de risco, como idosos, pacientes oncológicos ou imunossuprimidos, cuja manifestação inicial da sepse pode ser frustrada. O insulto séptico compromete a qualidade de vida e aumenta o risco de morte mesmo após a alta hospitalar.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Qualquer paciente, mesmo imunocompetente, com internação prolongada em CTI apresenta risco de um novo insulto séptico diferente da causa que determinou sua internação. Em geral, ocorrem sepse respiratória por germe multirresistente, sepse urinária, por cateter, por celulite, translocação bacteriana, colecistite ou secundária à isquemia mesentérica. Tromboflebite infecciosa em acessos vasculares de longa permanência ou infecções por *Candida* são causas de sepse após as duas primeiras semanas de internação. Nutrição parenteral prolongada, estase biliar e insuficiência vascular da vesícula constituem fatores de risco para colecistite, mesmo a litiásica.

Geralmente a bile é estéril, pois o sistema retículo-endotelial hepático, via células de Kupffer, remove os microrganismos filtrados pelo sistema porta. Entretanto, em torno de 5 a 10% dos pacientes em estado crítico

podem apresentar contaminação da bile por germes entéricos devido à incompetência do esfínter de Oddi ou à translocação bacteriana do trato intestinal via veia porta.

Nos pacientes em estado crítico, a infecção do trato biliar pode apresentar-se por colangite supurativa (em geral, quando há obstrução biliar), associada ou não a abscesso hepático; peritonite supurativa (complicada por abscesso sub-hepático ou subfrênico); ou, mais raramente, por colecistite gangrenosa. Como o paciente não apresentou icterícia, a possibilidade de desenvolver colangite é menor.

O paciente desenvolveu uma segunda causa de sepse, a abdominal, evoluindo rapidamente para sepse grave com piora da função renal e acidose metabólica, choque séptico (necessidade do uso de vasopressor) e choque refratário no período pós-operatório.

A tomografia computadorizada de abdome evidenciou vesícula espessada com gás na parede e pequena coleção sub-hepática. Iniciou-se a administração de piperacilina e tazobactam, com esquema de segunda linha para cobertura de germes anaeróbios e gram-negativos, e indicou-se laparotomia exploradora. Apesar de ter sido realizado tratamento cirúrgico, o paciente evoluiu com hipotensão refratária e faleceu 12 horas após a cirurgia, mesmo com o uso de dose máxima de noradrenalina e vasopressina.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho PRA, Trotta E. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. J Pediatr (Rio J). 2003;79 Supl 2:S195-204.
2. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES). Crit Care. 2004;8(4):R251-60.
3. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med. 2007;35(5):1244-50.
4. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2004;30(4):536-55.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Intensive Care Med. 2008;34(1):17-60.
6. Finfer S. The Surviving Sepsis Campaign: robust evaluation and high-quality primary research is still needed. Crit Care Med. 2010;38(2):683-4.
7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA. 1995;274(8):639-44.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348(16):1546-54.

9. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B; CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):165-72.
10. Sales Jr JA, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileira. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17.
11. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):108-21.
12. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318(12):727-32.
13. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29(3):557-61.
14. Annane D, Bellissan E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365(9453):63-78.
15. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21.
16. Baughman RP. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(5):430-4.
17. Clark NM, Patterson J, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(5):413-23.
18. Clark NM, Hershberger E, Zervos MJ, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(5):403-12.
19. Burgner D, Levin M. Genetic susceptibility to infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(1):1-6.
20. Bellamy R, Hill AV. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(4):483-7.
21. Choi EH, Zimmerman PA, Foster CB, Zhu S, Kumaraswami V, Nutman TB, et al. Genetic polymorphisms in molecules of innate immunity and susceptibility to infection with *Wuchereria bancrofti* in South India. *Genes Immun*. 2001;2(5):248-53.
22. Sutherland AM, Walley KR. Bench-to-bedside review: Association of genetic variation with sepsis. *Crit Care*. 2009;13(2):210.
23. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-50.
24. Russel JA. Management of sepsis. *Minerva Med*. 2008;99(5):431-58.
25. Nevieri R. Pathophysiology of sepsis [Internet]. Waltham: UpToDate; 2012 [atualizado em 16 maio. 2012; capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-sepsis>. Acesso restrito.
26. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RM, Dias FS. Sepsis: uma visão atual. *Sci Med*. 2009;19(3):135-45.
27. Yamamoto M, Takeda K, Akira S. TIR domain-containing adaptors define the specificity of TLR signaling. *Mol Immunol*. 2004;40(12):861-8.
28. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-91.
29. Baldwin Jr AS. Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease. *J Clin Invest*. 2001;107(1):3-6.
30. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of 23 helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383(6603):787-93.
31. Kortegen A, Hofmann G, Bauer M. Sepsis: current aspects of pathophysiology and implications for diagnosis and treatment. *Eur J Trauma*. 2006;32:3-9.
32. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1052-61.
33. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Vincent JL, Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol*. 2003;510:109-14.
34. Kirschenbaum LA, Aziz M, Astiz ME, Saha DC, Rackow EC. Influence of rheologic changes and platelet-neutrophil interactions on cell filtration in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1602-7.
35. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(2):143-9.
36. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360(9328):219-23.
37. Aird W. The role of endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101(10):3765-77.
38. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the 25 pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2001;29(7 Suppl):S99-106.
39. Bhatia RK, Pallister I, Dent C, Jones SA, Topley N. Enhanced neutrophil migratory activity following major blunt trauma. *Injury*. 2005;36:956-62.
40. Remick DG. Pathophysiology of Sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435-44.
41. Réa Neto A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepsis. *Clín Bras Med Intensiva*. 1996;1:1-9.
42. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(13):912-8.
43. Kieft H, Hoepelman AIM, Zhou W, Rozenberg-Arska M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med*. 1993;153(19):2241-7.
44. Reinhart K, Wiegand-Löhnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S, Treacher D, et al. Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med*. 1996;24(5):733-42.
45. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):684-93.
46. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1697-702.
47. Darby JM, Linden P, Pasculle W, Saul M. Utilization and diagnostic yield of blood cultures in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997;25(6):989-94.

48. Pereira Jr GP, Marson F, Abeid M, Ostini FM, Souza SH, Basile-Filho A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1998;31:349-62.
49. Funk D, Sebat F, Kumar A. A systems approach to the early recognition and rapid administration of best practice therapy in sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(4):301-7.
50. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1066-71.
51. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
52. Ritchie DJ, Alexander BT, Finnegan PM. New antimicrobial agents for use in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):665-81.
53. Marshall JC. Sepsis: rethinking the approach to clinical research. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):471-82.
54. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2463-72.
55. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest*. 1993;104(1):230-5.
56. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999;340(3):207-14.
57. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(1):9-13.
58. Wheeler AP, Christman B, Swindell B, Dupont W, Fulkerson W, Higgins S, et al. Lung dysfunction in sepsis: impact of ibuprofen. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157 Suppl:A115.
59. Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, Payen DM. Liver injury during sepsis. *J Crit Care*. 1995;10(4):183-97.
60. Bastos PG, Sun X, Wagner DP, Wu AW, Knaus WA. Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study. *Crit Care Med*. 1993;21(10):1459-65.
61. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med*. 1990;18(8):801-6.
62. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-67.
63. Deem S, Lee CM, Curtis JR. Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):735-9.
64. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol*. 2001;248(11):929-34.
65. van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJ, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med*. 1990;322(23):1622-7.
66. ten Cate H, Brandjes DP, Wolters HJ, van Deventer SJ. Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *New Horiz*. 1993;1(2):312-23.
67. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V; Finnsepsis Study Group. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1268-74.
68. Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, et al. Quality adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1389-94.
69. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(6):561-6.

Tuberculose

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Denise Rossato Silva

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 30 anos, branco, procura o serviço de emergência com história de fadiga e dispneia há uma semana. O paciente relata tosse não produtiva e emagrecimento de 15 kg em três meses, com eventuais episódios de febre vespertina. Ele sabe que é portador do vírus HIV há cinco anos e não utiliza antirretrovirais.

Ao realizar exame, o paciente está emagrecido e apresenta temperatura axilar de 39,5°C, frequência cardíaca de 110 bpm e frequência respiratória de 30 rpm; aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros; aparelho respiratório: murmúrio vesicular rude, sem ruídos adventícios; abdome: ruídos hidroaéreos aumentados, indolor, inocente, fígado não palpável e baço palpável e de consistência endurecida. Na investigação complementar, é realizado raio X de tórax (Fig. 71.1). O hemograma evidencia anemia normocítica e normocrômica, sem outras particularidades. A partir da ultrassonografia de abdome é constatado aumento de baço e fígado, ambos apresentando imagens micronodulares difusas. São verificados aspartato-aminotransferase (AST) de 76 UI/L, alanino-aminotransferase (ALT) de 82 UI/L e fosfatase alcalina de 142 U/L. É coletado escarro induzido para coloração e cultura de micobactéria.

DEFINIÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada por bactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*. Entre as bactérias desse complexo, o *Mycobacterium tuberculosis* é o agente mais comumente isolado nos casos de tuberculose. A tuberculose geralmente afeta os pulmões, mas ocorre envolvimento extrapulmonar em até um terço dos casos.

O *M. tuberculosis*, ou bacilo de Koch, é um bastonete aeróbio obrigatório que cresce com facilidade em tecidos com alta concentração de O₂ (p. ex., pulmões). O *M. tuberculosis* é uma bactéria intracelular facultativa que infecta células do sistema mononuclear fagocitário (p. ex., macrófagos), podendo parasitar com baixa atividade metabólica, persistindo, dessa forma, viável por longos períodos (anos). A alta concentração de ácido micólico na parede do *M. tuberculosis* torna-o neutro à coloração de gram, contudo lhe confere a capacidade de reter fucsina,

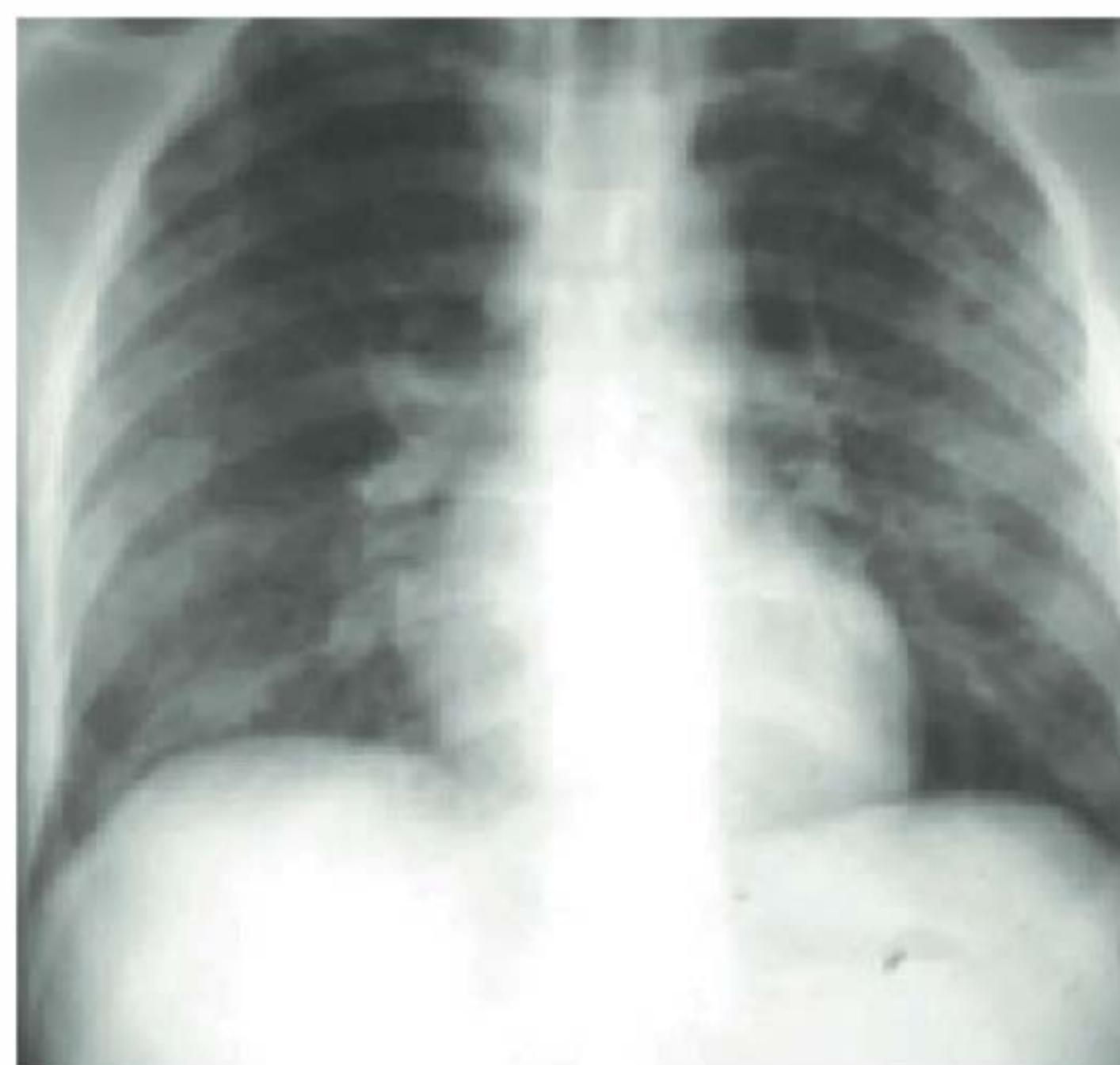


FIGURA 71.1

Raio X de tórax evidenciando micronódulos difusos, menores do que 2 mm de diâmetro.

resistir à lavagem por solução ácido-alcoólica e aparecer nas lâminas com coloração vermelha sob fundo azul (método de Ziehl-Neelsen). Tal característica faz com que seja conhecido como bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) (Fig. 71.2).

Micobactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*:

- *M. tuberculosis* = TB
- *M. bovis* = TB transmitida por leite não pasteurizado
- *M. africanum* = isolado em casos de TB na África
- *M. microti* = raros casos africanos de TB
- *M. canettii* = raros casos africanos de TB

EPIDEMIOLOGIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou a ocorrência de 8 milhões e 500 mil novos casos de TB em 2001 no mundo todo. O Brasil apresenta elevada incidência de TB (50-99/100.000 habitantes). Um aumento considerável na incidência dos casos de TB ocorreu no início da década de 1980 devido principalmente ao surgimento da epidemia da infecção pelo HIV e a questões sociais, como pobreza, uso excessivo de drogas ilícitas e acesso insuficiente aos serviços de saúde.



FIGURA 71.2

Exame direto de escarro corado pela coloração de Ziehl-Neelsen evidenciando o *M. tuberculosis* (circulados).

TRANSMISSÃO

Os pacientes com TB, cujo escarro seja BAAR-positivo (pacientes bacilíferos), desempenham um papel fundamental na disseminação do *M. tuberculosis*. Esses pacientes frequentemente apresentam a doença pulmonar cavitária e produzem escarro contendo grande quantidade de BAAR. A transmissão do bacilo ocorre por meio de gotículas transformadas em aerossóis por tosse, espirro ou fala. As gotículas permanecem suspensas no ar e penetram nas vias respiratórias terminais ao serem inaladas. Após a infecção pelo *M. tuberculosis*, vários fatores contribuem para o desenvolvimento de TB ativa. A coinfeção pelo HIV é o fator de risco mais significativo. Outros fatores importantes são *status* imunológico do paciente (p. ex., quimioterapia), suscetibilidade genética à doença, idade, neoplasias, diabetes melito, insuficiência renal crônica e outras doenças pulmonares, como silicose.

Doenças causadas por outras micobactérias não pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*

- *M. leprae* = hanseníase
- *M. avium* = doença disseminada, incluindo comprometimento pulmonar, em pacientes com Aids
- *M. intracellulare* = quadro similar ao da TB
- *M. kansasii* = doença disseminada, incluindo comprometimento pulmonar, em pacientes com Aids
- *M. fortuitum* = infecção cutânea com comprometimento linfático
- *M. marinum* = infecção cutânea com comprometimento linfático
- *M. ulcerans* = osteomielite

SINAIS E SINTOMAS

A tuberculose primária (primoinfecção) é decorrente da infecção inicial pelo *M. tuberculosis* e, em geral, mais frequente em crianças. O quadro comumente é assintomático.

PATOGÊNESE

Afinal, fisiopatologicamente, o que ocorre em pacientes com tuberculose primária?

As gotículas aspiradas que contêm bacilos podem alojar-se na base pulmonar, em segmentos justapleurais, mais frequentemente à direita (pois o brônquio direito é mais vertical). Desenvolve-se, então, uma reação inflamatória denominada cancro de inoculação. Os bacilos, a seguir, tendem a se disseminar, migrando pelos linfáticos das

proximidades até os linfonodos da região intertraqueobrônquica ipsilateral, que se hipertrofiam. O cancro de inoculação juntamente à linfadenopatia regional configura o complexo primário ou complexo de Ghon. Como comentado, esse quadro em geral é assintomático

A imunidade celular representa a principal linha de defesa contra o *M. tuberculosis*, o qual é endocitado por meio dos receptores da manose pelos macrófagos alveolares que apresentam as proteínas das micobactérias pelo MHC II ao TCR dos linfócitos T CD4 (*helper*). Os macrófagos produzem IL-12, que promove a estimulação, a diferenciação em TH1 e a expansão clonal dos linfócitos T *helper*, que, por sua vez, produzem IL-2. Estes, de forma autócrina, perpetuam os sinais estimulatórios. Os linfócitos T *helper* ativados produzem IFN- γ , que aumenta a apresentação de antígenos pelos macrófagos, gera a ativação de mais macrófagos, estimula a morte intracelular das micobactérias por meio da ação de espécies reativas de O₂ e também estimula e mantém a formação do granuloma. Os macrófagos produzem TNF- α , que, de forma autócrina, causa ativação e estimulação dessas células. O TNF- α está envolvido em vários sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com TB: febre, perda de peso, etc. Os linfócitos T *helper* (CD4) são destruídos pelo vírus do HIV, tornando os pacientes suscetíveis a infecções oportunistas, como TB (Fig. 71.3).

e resolvido com a calcificação da lesão (nódulo de Ghon). Contudo, após essa primeira apresentação, as seguintes condições podem ser desenvolvidas:

- **TB primária progressiva:** a lesão inicial pode aumentar de tamanho, podendo haver, ainda, formação de necrose, cavitação do local da lesão primária e formação de derrame pleural.
- **Disseminação hematogênica:** comum e frequentemente assintomática, resulta na disseminação, via corrente sanguínea, de bacilos para vários órgãos.
- **TB miliar:** em pessoas imunocomprometidas, por exemplo, a disseminação hematogênica pode ser seguida de tuberculose miliar (extenso envolvimento dos órgãos por lesões granulomatosas) e/ou meningite tuberculosa.

A tuberculose secundária (pós-primária) resulta da reativação dos bacilos da infecção primária ou de reinfeção (Fig. 71.4). O quadro típico dessa condição é tosse, inicialmente seca e, em seguida, produtiva, com expectoração mucopurulenta, podendo surgir hemoptise. Fadiga, emagrecimento, piora do estado geral, palidez, sudorese noturna intensa e febre vespertina são achados frequentes.

Afinal, fisiopatologicamente, o que ocorre em pacientes com tuberculose secundária?

A lesão geralmente se localiza no ápice e nos segmentos posteriores dos lobos superiores pulmonares, onde existem altas concentrações de oxigênio. A extensão do acometimento do parênquima pulmonar varia bastante, desde pequenos infiltrados até doença cavitária extensa.

Extrapulmonar

Tuberculose pleural ■ Essa é a forma extrapulmonar mais comum. O derrame pleural é normalmente uni-

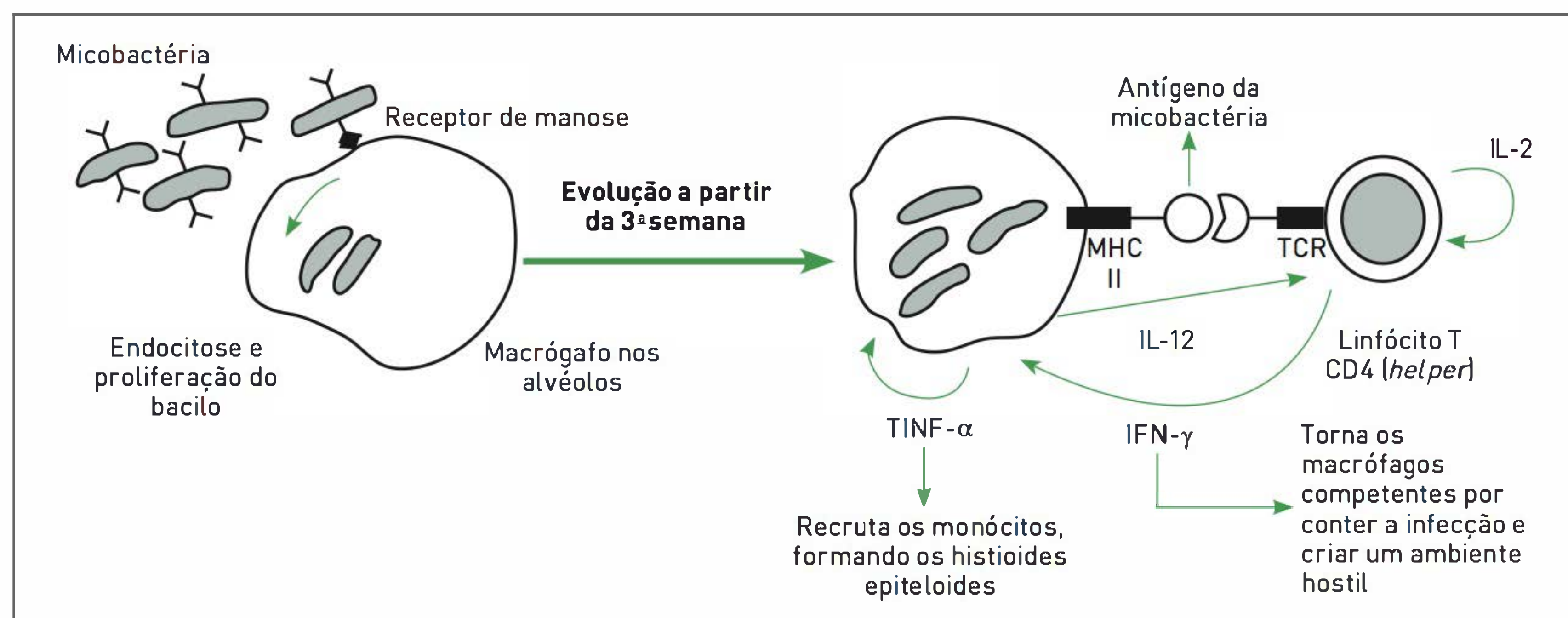


FIGURA 71.3

Resposta imunológica ao *M. tuberculosis*.

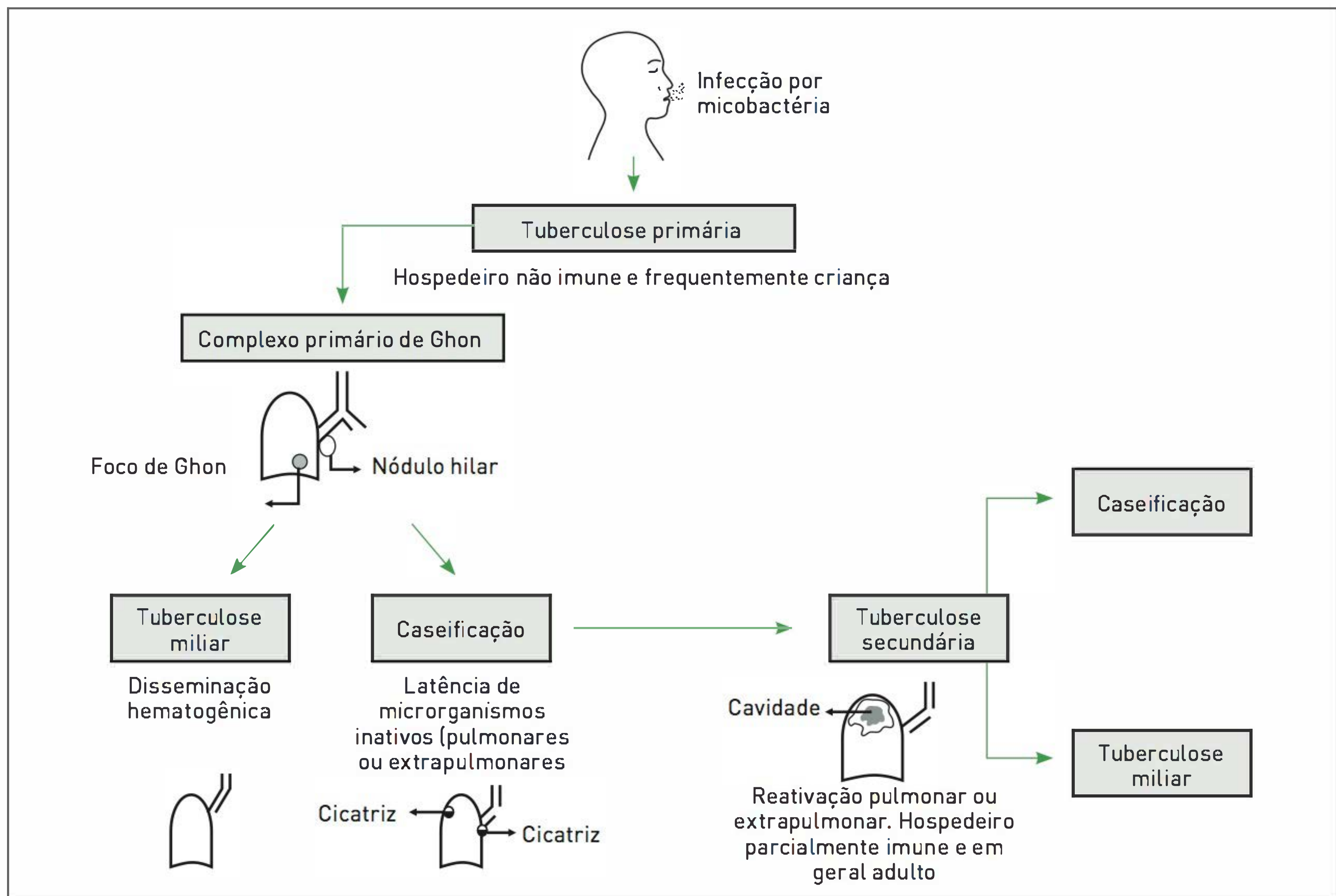


FIGURA 71.4

Evolução clínica da tuberculose.

lateral, amarelo-citrino, mas pode ocorrer empiema. É difícil identificar o bacilo no exame direto do líquido. A dosagem de adenosina deaminase (ADA) apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico.

Linfadenite tuberculosa ■ É a forma extrapulmonar mais comum em pacientes com Aids. Essa condição afeta linfonodos cervicais, mediastinais e outros. Os linfonodos tendem a se fundir, coalescer e fistulizar. A cultura do material aspirado do linfonodo em geral confirma o diagnóstico. Com frequência, o *protein purified derivated* (PPD) é positivo.

Tuberculose meningo-encefálica ■ Essa forma é a mais grave da doença. Afeta frequentemente crianças. Pode determinar sinais meningoencefálicos neurológicos focais ou gerais. O líquido cefalorraquidiano apresenta pleocitose, com predomínio de linfócitos, glicose baixa e proteínas elevadas. O resultado da cultura nem sempre é positivo.

Tuberculose urinária ■ Esse tipo raramente ocorre em crianças. Em geral estabelece cavitações no parênquima

renal, dilatações pielocalicinais e calcificações visíveis na urografia excretora.

Tuberculose suprarrenal ■ O acometimento da glândula suprarrenal pode determinar disfunção, caracterizando doença de Addison.

Tuberculose miliar/disseminada ■ Esse tipo de TB ocorre por disseminação hematogênica do bacilo. As manifestações clínicas são inespecíficas e de acordo com o órgão acometido. Os sintomas são febre, sudorese noturna, anorexia, fraqueza e perda de peso. Com o tempo, os pacientes apresentam tosse e outros sintomas respiratórios, assim como sintomas abdominais. Os achados físicos incluem hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia.

DIAGNÓSTICO

Clínico

Fundamenta-se na história (contato com pacientes com TB) e na avaliação dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

■ Laboratorial

Achados que evidenciem níveis de glicose reduzidos, de proteínas altos, densidade de mais de 1.015, dosagem de ADA elevada (> 40 U/I) junto a outros dados laboratoriais auxiliam na confirmação do diagnóstico, principalmente quando em fluidos peritoneal, pleural, pericárdico e líquido cefalorraquidiano.

ADA (adenosina deaminase): enzima que degrada purinas catalisando a conversão de adenosina em inosina. É necessária para maturação e diferenciação de células linfoides (p. ex., linfócitos e macrófagos). Vários estudos confirmam que a ADA está elevada em fluidos do organismo (p. ex., líquido pleural, derrame pericárdico, etc.) quando há infecção por *M. tuberculosis*.

■ Radiológico

As radiografias de tórax de crianças com TB primária caracteristicamente possibilitam a evidência de linfonodos mediastinais e/ou hilares aumentados com pneumonite inespecífica na área de lobos médio e inferior (Fig. 71.5). Já em casos de TB pulmonar secundária, é característica a ocorrência de infiltrado apical e subapical frequentemente concomitante a cavitação e ausência de adenopatia hilar (Fig. 71.6).

■ Bacteriológico

Esse diagnóstico é firmado com o achado do bacilo em secreções e fluidos orgânicos (p. ex., exame do escarro, etc.). Realiza-se o diagnóstico bacteriológico por meio da pesquisa direta de BAAR em lâminas coradas pelo método Ziehl-Neelsen. A cultura do bacilo em meio de Löwenstein-Jensen é o exame padrão-ouro para o diagnóstico. Em geral, coleta-se material seriado para avaliações sucessivas, principalmente na pesquisa direta de BAAR (três amostras), não se aceitando resultado negativo em apenas uma amostra do material.

■ Imunológico

O diagnóstico imunológico é realizado com a prova tuberculínica, que consiste em uma hipersensibilidade tipo IV ou tardia. Ela é efetuada por meio da inoculação intradérmica do *protein purified derivated* (PPD – componentes da parede do *M. tuberculosis*) na região anterior do antebraço esquerdo. Após 48 a 72 horas é feita a medida da área de induração. A interpretação é realizada da seguinte forma:

- 0 a 4 mm – não reator: indivíduo não infectado ou anérgico.



FIGURA 71.5

Raio X de tórax de criança com tuberculose primária.

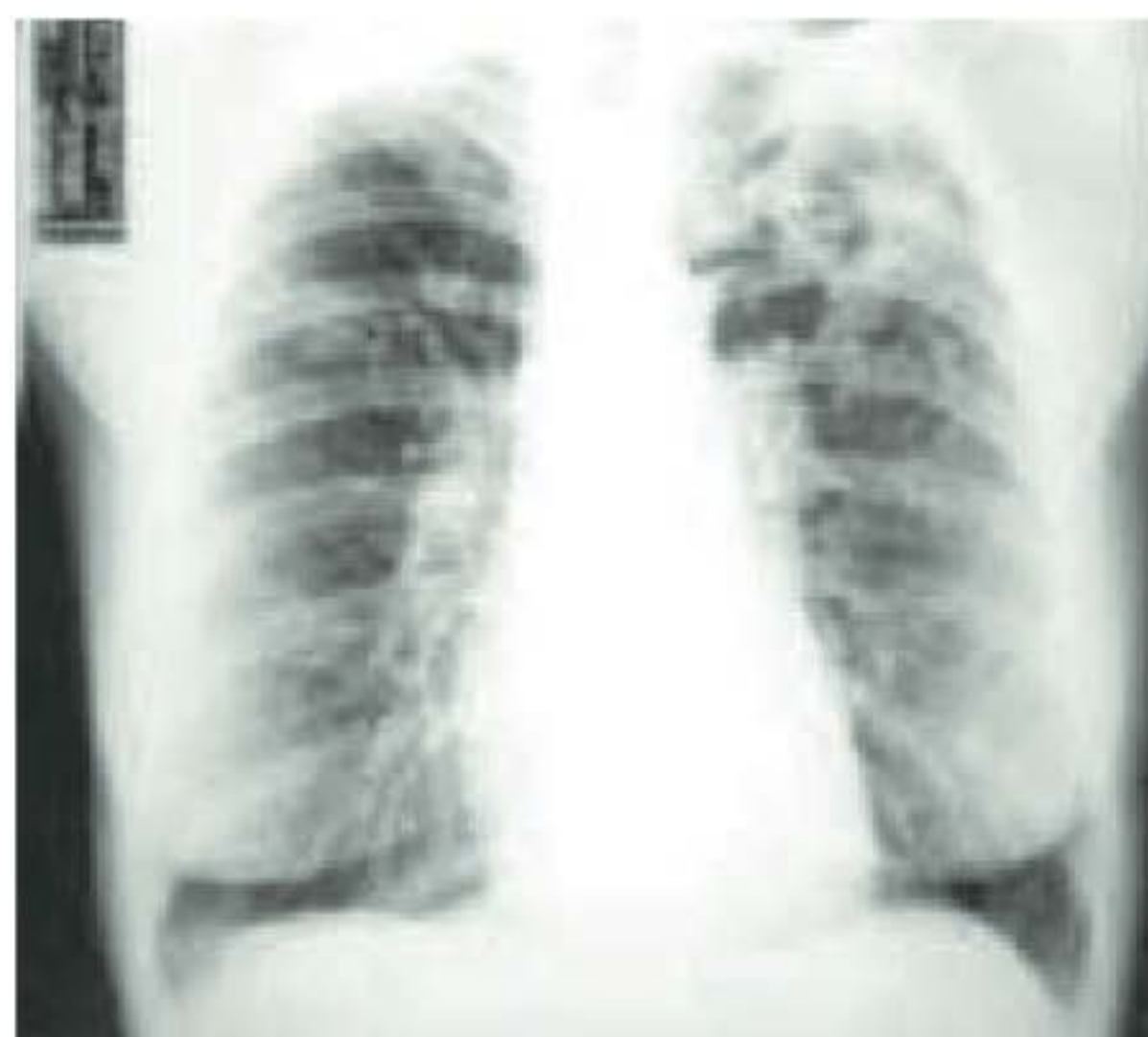


FIGURA 71.6

Raio X de paciente com tuberculose secundária.

- 5 a 9 mm – reator fraco: indivíduo infectado pelo bacilo da tuberculose ou outras micobactérias.
- 10 mm ou mais – reator forte: indivíduo infectado pelo bacilo da tuberculose, podendo estar doente ou não.

O resultado positivo no teste tuberculínico ou PPD pode ser verificado em indivíduos previamente vacinados, e a quantidade desses resultados tende a decrescer com o passar dos anos. O PPD pode ser negativo em casos de tuberculose ativa em algumas circunstâncias (p. ex., pacientes em uso de citostáticos, corticosteroides ou outros imunossupressores; pacientes desnutridos, caquéticos ou idosos; comorbidades, como viroses sistêmicas, sarcoidose, neoplasias; gravidez e, como citado anteriormente, em pacientes com Aids) (Fig. 71.7).

Quando um indivíduo é exposto pela primeira vez a um antígeno proteico do bacilo da tuberculose, as células CD4+ virgens reconhecem esses peptídeos e

se diferenciam em TH1. Algumas células TH1 entram na circulação e podem permanecer como células de memória por anos. Se for realizada injeção de tuberculina em um indivíduo previamente exposto ao bacilo da tuberculose, as células TH1 de memória reconhecem o antígeno apresentado pelas células apresentadoras de antígenos e são ativadas. Nos indivíduos não infectados com o bacilo, não há células TH1, e, portanto, a reação com a formação de nódulo não ocorre. Pacientes com Aids apresentam baixos níveis de linfócitos, e, por isso, deve-se considerar positividade quando evidenciarem um PPD maior do que 5 mm, o que não é confiável, podendo ser não reator na vigência de tuberculose ativa (Fig. 71.8).

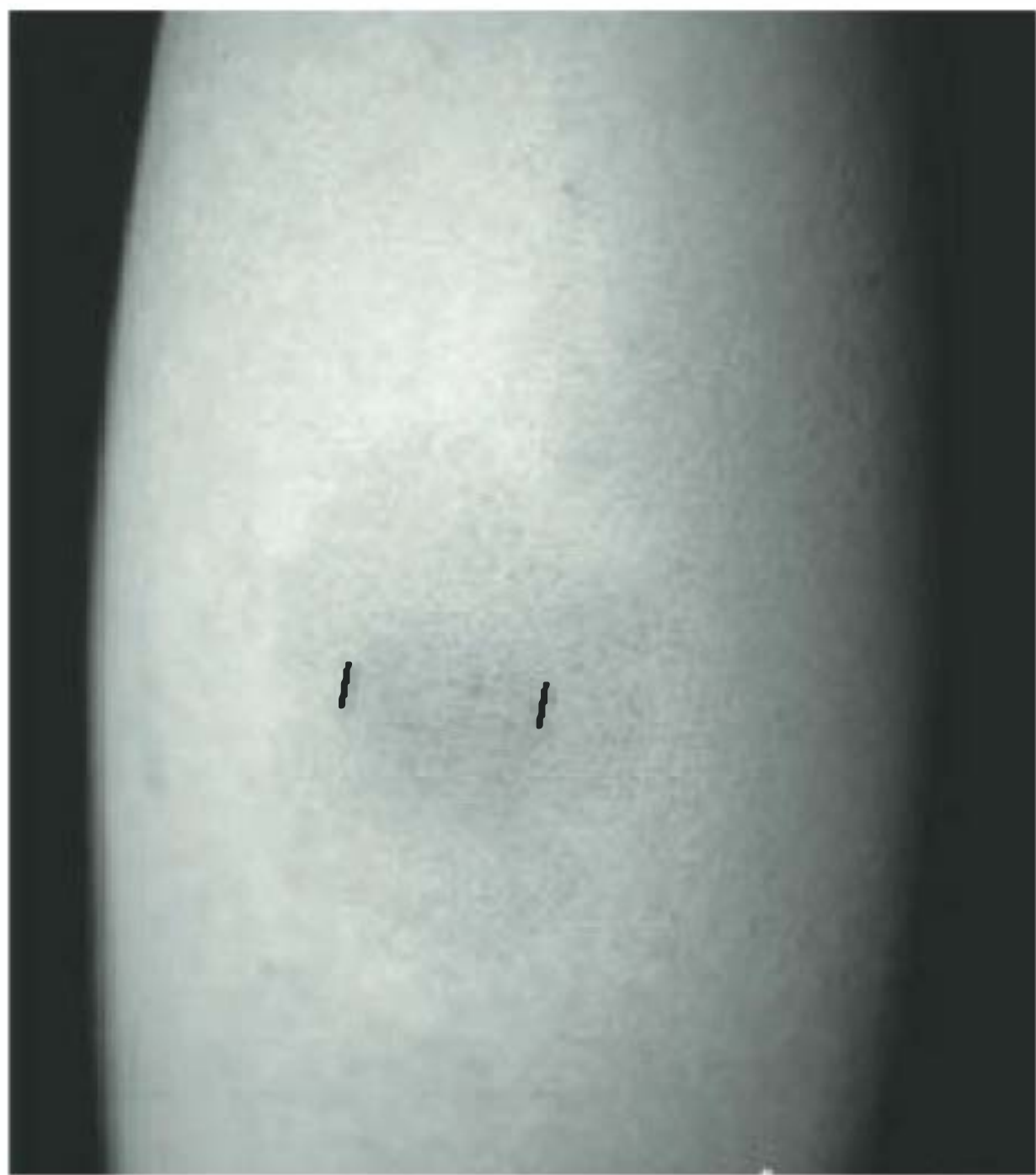


FIGURA 71.7
Teste tuberculínico mostrando a área de enduração (marcações na foto).

Histopatológico

O diagnóstico histopatológico é determinado por achado de granuloma da tuberculose em tecido orgânico (infiltrado linfomonocitário, com células gigantes tipo Langerhans, macrófagos, material fibroblástico, necrose caseosa e bacilo de Koch).

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com TB é geralmente realizado com a combinação de antibióticos denominada RHZ (R, rifampicina; H, isoniazida; Z, pirazinamida) por um período de, pelo menos, seis meses (Tab. 71.1). Contudo, em casos específicos, essa combinação pode ser modificada por meio da adição e/ou substituição dos antibióticos etambutol, estreptomicina ou, ainda, etionamida.

Observação. A realização de profilaxia por meio da vacinação com BCG é indicada para a redução da incidência das formas graves de tuberculose, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar. Atualmente, o Ministério da Saúde preconiza a aplicação da vacina BCG em recém-nascidos e, posteriormente, na idade pré-escolar, em torno de 6 anos. A quimioprofilaxia da tuberculose consiste no uso de isoniazida, em situações especiais, para prevenir que o indivíduo manifeste a doença.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O exame direto por coloração de Ziehl-Neel evidenciou resultado negativo para a presença de micobactérias. Contudo, a cultura do escarro do paciente citado desse caso clínico apresentou o crescimento de *M. tuberculosis* após três semanas. Esse resultado, juntamente aos outros dados obtidos durante a investigação (história, exame físico e exames laboratoriais e de imagem),

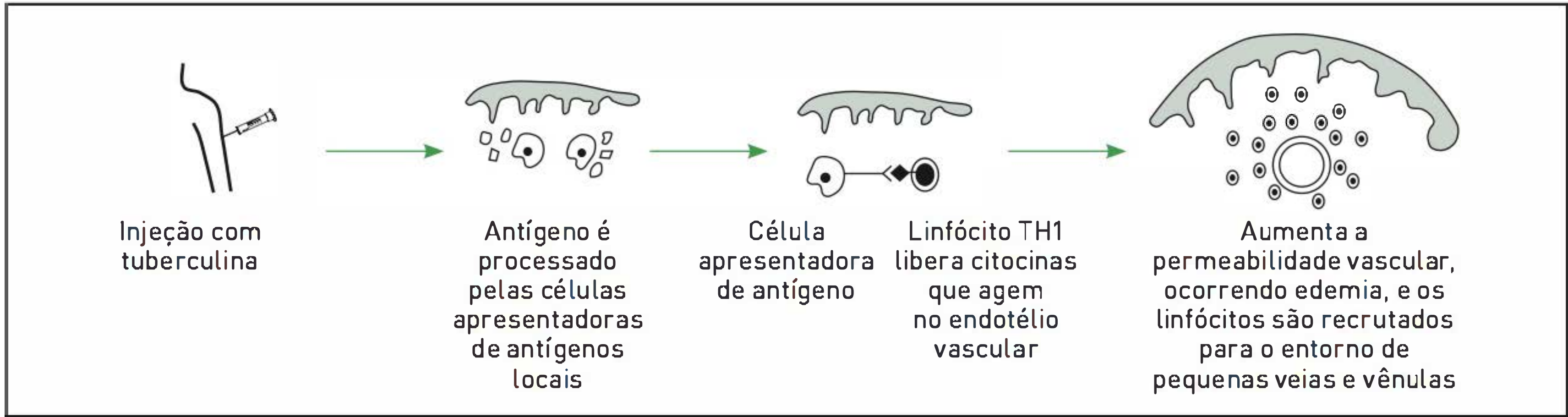


FIGURA 71.8
Resposta ao teste com tuberculina.

TABELA 71.1 Antibióticos bactericidas utilizados no tratamento da tuberculose

Antibiótico	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Rifampicina de fluidos	Inibe a síntese proteica da bactéria por meio da inibição de RNA polimerase DNA-dependente	Rash, hepatite medicamentosa, alteração na coloração corporal, (p. ex., urina) para vermelho-alaranjado, interações com outras drogas
Isoniazida	Inibe a síntese do ácido micólico, importante constituinte da parede das micobactérias	Hepatite medicamentosa, neurites periféricas, neurite óptica, convulsões
Pirazinamida	Desconhecido	Hepatite medicamentosa, hiperuricemia

colaboraram para que o paciente fosse diagnosticado com TB miliar.

O termo TB miliar refere-se a pequenas (menos que 2 mm de diâmetro) lesões granulomatosas nos pulmões e em outros órgãos, que resultam da disseminação hematogênica do bacilo da tuberculose. Os lugares mais frequentemente afetados no organismo são baço, fígado, medula óssea, rins e glândulas suprarrenais, assim como pulmões, mas qualquer outro órgão pode ser acometido. A disseminação hematogênica pode ocorrer no momento da TB primária ou anos após, com a imunossupressão presente – comum em pacientes com Aids, mas também existente em imunossuprimidos por fármacos, neoplasias, desnutrição e diabetes.

Os sintomas característicos da TB miliar são febre, perda de peso significativa e fraqueza. A ocorrência de dispneia sugere que a lesão miliar no pulmão esteja causando hipoxemia. Achados como taquicardia, taquipneia, febre alta e esplenomegalia são comuns. Os achados de micronódulos difusos, menores do que 2 mm de diâmetro no raio X de tórax, são decisivos para o diagnóstico. Ocorre anemia em dois terços dos casos de TB miliar em geral normocítica e normocrômica. Também podem ser visualizados micronódulos no baço e no fígado por meio da ultrassonografia de abdome quando esses órgãos estão acometidos.

LEITURAS RECOMENDADAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. Curr Opin Infect Dis. 2008;21(6):587-95.

Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT, et al. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48.

Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs low-burden settings. Curr Opin Pulm Med. 2009;15(3):188-200.

Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tuberculosis: the importance of direct observation. Bull World Health Organ. 2007;85(5):407-9.

Kreider ME, Rossman MD. Clinical presentation and treatment of tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman’s pulmonary diseases and disorders.4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2467-86.

Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-73.

Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(2):174-82.

Philips JA, Rubin EJ. The microbiology, virulence, and immunology of mycobacteria. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman’s pulmonary diseases and disorders.4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2459-66.

World Health Organization. Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563802_eng_doc.pdf.

World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.

Fungos: micoses oportunistas e sistêmicas

Monica Baumgardt Bay

CASO CLÍNICO

A) Uma paciente do sexo feminino, 28 anos, com Aids e última contagem de linfócitos T CD4+ 70 cél/mm³, procura a emergência devido a cefaleia, náuseas, tontura e febre há cinco dias. Desde a noite anterior à consulta, ela apresenta visão turva. A partir da tomografia de crânio sem contraste, verifica-se que não há lesões expansivas. A paciente, então, é submetida à punção lombar com pressão de abertura de 400 mmH₂O, e o material é enviado para cultura e pesquisa direta de bactérias e fungos.

B) Um paciente do sexo masculino, 52 anos, está internado há 10 dias em unidade de terapia intensiva (UTI) para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada, com necessidade de ventilação mecânica. Em tratamento com imipeném há seis dias e vancomicina há três dias, ele continua apresentando febre e necessita de droga vasoativa (noradrenalina) para manutenção de pressão arterial adequada. Além de entubado e em ventilação mecânica, utiliza acesso venoso central e sonda vesical de demora. O paciente não apresenta alterações novas no raio X de tórax. Os resultados das hemoculturas coletadas no início da internação são negativos. A partir do hemograma, verificam-se 25.000 leucócitos, diferencial normal, hemoglobina de 8,0 g/dL e 100.000 plaquetas. O médico da UTI solicita realização de novas hemoculturas, urocultura e administração de fluconazol para o paciente.

MICOSES OPORTUNISTAS

■ Definição

As micoses oportunistas são infecções causadas por fungos pouco patogênicos em hospedeiros com imunidade comprometida, ou pelo uso de medicações (p. ex., corticoide, quimioterapia, imunossupressores), ou por doenças como a Aids. (Tab. 72.1)

■ Epidemiologia

Os fungos que causam as micoses oportunistas estão presentes no ambiente. A principal porta de entrada desses agentes no organismo humano é a via inalatória, de onde podem ser eliminados sem ocasionar doença em indivíduos imunocompetentes. Não é comum a transmissão de fungos entre indivíduos.

■ Diagnóstico

O diagnóstico das micoses oportunistas é feito de acordo com o agente etiológico (ver Tabela 72.2).

■ Tratamento

O tratamento das micoses oportunistas é feito de acordo com o agente etiológico (ver Tabela 72.3).

MICOSES SISTÊMICAS

■ Definição

As micoses sistêmicas são infecções disseminadas causadas por fungos invasivos. Os agentes etiológicos mais comuns são espécies de *Candida*, fungo leveduriforme que pode formar pseudo-hifas (Quadro 72.1). A espécie mais

TABELA 72.1 Principais fungos e manifestações clínicas de pacientes com micoses oportunistas

Principais fungos oportunistas	Manifestações clínicas
<i>Cryptococcus neoformans</i>	A meningoencefalite é a forma mais comum de apresentação, com cefaleia e febre de evolução subaguda. Essa é uma doença definidora de Aids. Pode haver envolvimento pulmonar concomitante, bem como lesões cutâneas semelhantes ao molusco contagioso.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	No Brasil, a forma de apresentação mais frequente é o envolvimento mucocutâneo secundário à disseminação hematogênica. As lesões que mais ocorrem são pápulas ulceradas, seguidas de pústulas. O envolvimento pulmonar, com lesões granulomatosas semelhantes à tuberculose, é comum nos pacientes com Aids, assim como o acometimento do fígado e do baço.
<i>Aspergillus fumigatus</i>	A aspergilose invasiva ocorre mais frequentemente em pulmões e seios da face, em pacientes gravemente imunodeprimidos, principalmente aqueles que realizaram transplante de medula óssea, pulmão, coração e fígado e aqueles com neutropenia prolongada. A manifestação mais comum é febre, dor pleurítica e hemoptise, porém pacientes neutropênicos geralmente apresentam somente febre, sem outros sintomas. A tomografia de tórax costuma evidenciar nódulos únicos ou múltiplos, com ou sem cavitação, nos quais pode haver infiltrado em vidro fosco ao seu redor (sinal do halo).
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	História insidiosa de tosse não produtiva e febre, podendo haver dispneia. Geralmente há infiltrado intersticial, verificado no raio X de tórax. Essa é uma doença definidora de Aids; também é comum em pacientes que realizaram transplante e portadores de neoplasias hematológicas em quimioterapia.

TABELA 72.2 Diagnóstico de micoses oportunistas conforme o agente etiológico

Agente etiológico	Diagnóstico
<i>Cryptococcus neoformans</i> – fungo leveduriforme encapsulado	O diagnóstico de meningoencefalite é estabelecido por meio de cultura do líquido cefalorraquidiano, que apresenta bom rendimento. O exame direto do líquido cefalorraquidiano com tinta da Índia em geral evidencia as formas encapsuladas típicas, sendo rápido e satisfatório para o diagnóstico. Ensaio para identificação do antígeno criptocócico (látex) no líquido cefalorraquidiano e no sangue também estão disponíveis e são métodos importantes, com sensibilidade em torno de 90%. Hemoculturas também podem apresentar resultados positivos em até 70% dos pacientes.
<i>Histoplasma capsulatum</i> – fungo dimórfico que se apresenta como filamentosos no ambiente e leveduriforme quando isolado no organismo	Deve haver suspeita desse fungo em pacientes com Aids que apresentem febre e lesões cutâneas associadas a granulomas. O diagnóstico é realizado por meio da identificação do <i>H. capsulatum</i> em material de biópsia dos locais afetados. O exame direto com colorações como a prata sugere o diagnóstico, que deve ser confirmado com o cultivo em meios apropriados.
<i>Aspergillus fumigatus</i> – fungo filamentoso que se apresenta na forma de hifas hialinas nos tecidos	A evidência de hifas que invadem os tecidos em biópsias de pulmão, seios da face ou qualquer local afetado, associada à cultura positiva, confirma o diagnóstico, porém a realização desses exames nem sempre é viável devido ao risco de sangramento em pacientes plaquetopênicos. A tomografia é um importante método para avaliação, bem como a identificação de galactomanana no sangue (substância que faz parte da parede celular do <i>Aspergillus</i> e é liberada no sangue durante o crescimento das hifas) e a execução de teste com boa especificidade para aspergilose invasiva em pacientes neutropênicos.
<i>Pneumocystis jiroveci</i> – fungo encontrado na forma de cistos, que foi inicialmente confundido com protozoário	Há isolamento do fungo em espécimes clínicos, como escarro induzido e lavado broncoalveolar. Deve haver suspeita, em todos os pacientes imunocomprometidos com sintomas respiratórios, febre e raio X de tórax anormal.

TABELA 72.3 Tratamento de micoses oportunistas conforme o agente etiológico

Agente etiológico	Tratamento
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B + fluocitosina, por 14 dias, seguido por fluconazol, por 10 semanas, e, por fim, fluconazol, 200 mg, para profilaxia secundária até melhora da imunidade.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Anfotericina B e, em seguida, itraconazol até melhora da imunidade.
<i>Aspergillus fumigatus</i>	O voriconazol é administrado como primeira escolha, mas anfotericina também pode ser utilizada. A duração da terapia depende da resposta clínica e da imunossupressão do paciente.
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Sulfametoxazol/trimetoprim, por 21 dias, associado a corticoide em casos graves, e, por fim, manutenção com profilaxia até melhora da imunidade.

frequentemente envolvida é a *Candida albicans*; nos últimos anos, porém, tem aumentado a ocorrência de isolados de outras espécies menos comuns.

Epidemiologia

A *Candida* spp. é um organismo comumente encontrado na pele, no trato gastrointestinal, no escarro e na região genital dos seres humanos. Esse organismo também se apresenta frequentemente na urina de pacientes com sonda vesical de demora, sem que cause infecção. Na grande maioria das vezes, a infecção por *Candida* tem origem endógena, mas a transmissão entre seres humanos pode ocorrer, como nos casos de recém-nascidos, que adquirem a infecção no canal do parto, ou de transmissão sexual, como vaginites. Existem três mecanismos principais que possibilitam o acesso desse fungo à corrente sanguínea: por meio da mucosa do trato gastrointestinal, provavelmente o mecanismo mais frequente, quando existe um desequilíbrio da flora e um supercrescimento de *Candida*, comum nos pacientes internados em UTI e nos neutropênicos; por um acesso venoso central, previamente colonizado por *Candida* na inserção junto à pele ou

QUADRO 72.1 Principais espécies de *Candida*

- *Candida albicans*
- *Candida tropicalis*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida glabrata*
- *Candida krusei*
- *Candida lusitanae*

na própria borracha do cateter e, menos frequentemente ainda, a partir de um foco localizado, como uma infecção do trato urinário. A evidência de colonização por *Candida* também é um fator de risco para doença invasiva, embora não seja um preditor isolado de infecção.

A candidíase invasiva é uma doença geralmente associada ao avanço da medicina, pois seus fatores de risco mais comuns são uso de antibióticos de amplo espectro, cateter venoso central, nutrição parenteral, neutropenia, próteses, uso de imunossupressores e diálise (Quadro 72.2). A candidíase invasiva já é a quarta causa mais frequente de infecção de corrente sanguínea em pacientes internados nos hospitais de países desenvolvidos, evidenciando alta taxa de mortalidade, em alguns casos, de até 47%.

Sinais e sintomas

As manifestações clínicas da candidemia geralmente são inespecíficas, sendo comum a existência de febre, podendo levar o paciente a um quadro de sepse muito semelhante ao causado por infecções bacterianas. Rins, fígado, coração, baço, pulmões, sistema nervoso central, olhos e pele podem ser afetados pela doença, que frequentemente se apresenta com microabscessos evidenciados nos exames de imagem. As lesões de pele podem ser um indício para o diagnóstico, em geral caracterizadas por pequenas pústulas de base eritematosa, porém a grande maioria dos pacientes não apresenta sinais clínicos de candidemia.

Diagnóstico

A cadidíase invasiva é uma doença de difícil diagnóstico. Um paciente que evidencia cultura com resultado positivo de um sítio estéril (sangue, líquido cerebrospinal, pleural, peritoneal ou sinovial) necessita de tratamento imediato devido à alta mortalidade, porém o rendimento desse exame é baixo. Deve-se atentar para os fatores de risco associados à candidemia e ter um alto índice de suspeita.

A biópsia dos locais afetados, como fígado e pele, pode revelar a existência de pseudo-hifas, características nas

QUADRO 72.2 Principais fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia.

- Internação em unidade de terapia intensiva
- Acesso venoso central
- Uso de antibióticos
- Nutrição parenteral
- Sonda nasogástrica
- Hemodiálise
- Cirurgia prévia, especialmente cirurgia abdominal
- Portadores de neoplasia hematológica
- Receptores de transplante de órgãos sólidos

colorações específicas para fungos, como a prata. A realização de cultura desses materiais também é útil para a identificação de *Candida*. Testes baseados em detecção de antígenos, como beta-D-glucan, presente na parede de diversos fungos, têm sido estudados, mas não são específicos para essa doença. A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ser um exame útil, com sensibilidade semelhante à da hemocultura, porém não existe um teste comercial padronizado para espécies de *Candida*.

O exame padrão-ouro para o diagnóstico de candidemia é a hemocultura com resultado positivo, devendo-se, para a sua realização, efetuar coleta de todos os pacientes suspeitos. No entanto, como a sensibilidade do teste é baixa (em torno de 50%), uma hemocultura com resultado negativo não descarta o diagnóstico de candidemia, que deve ser baseado também em critérios clínicos. Pacientes internados em UTI e os que apresentam a imunidade comprometida, como neutropênicos e usuários crônicos de imunossupressores (pacientes portadores de doenças autoimunes e em quimioterapia), são os principais candidatos a desenvolverem a doença.

■ Tratamento

As drogas antifúngicas que podem ser utilizadas no tratamento da infecção por *Candida* incluem os polienos (p. ex., formulações de anfotericina), azólicos (p. ex., fluconazol, posaconazol, voriconazol) e equinocandinas (p. ex., caspofungina, micafungina, anidulafungina). Um tempo mínimo de 14 dias de tratamento com antifúngico intravenoso é necessário após a obtenção de resultados negativos das culturas. A droga mais administrada atualmente é o fluconazol intravenoso, porém, dependendo da espécie de *Candida* que for isolada, deve-se realizar uma adequação do tratamento, uma vez que espécies como *Candida krusei* e *Candida glabrata* são naturalmente resistentes ao fluconazol.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) A paciente em questão evidencia sintomas que sugerem um quadro de meningite, com febre, cefaleia e náuseas. Trata-se de uma paciente portadora de vírus HIV, com contagem de CD4 baixa, que, além dos sintomas clássicos de meningite, também apresenta visão turva e pressão intracraniana elevada, sinais sugestivos de meningite criptocócica. Ao realizar exame direto do líquido cerebrospinal com tinta da Índia, são observados elementos fúngicos leveduriformes encapsulados, compatíveis com *Cryptococcus neoformans*, diagnóstico confirmado por meio

de cultura. A contagem de células no líquido cerebrospinal em geral é baixa, havendo predominância de mononucleares, proteína levemente aumentada e glicose normal ou baixa. Essa infecção raramente ocorre em pacientes com contagem de CD4 acima de 100 células e está associada a uma elevada mortalidade. O tratamento deve ser iniciado assim que diagnosticada a infecção, com anfotericina B e fluocitosina, por um período mínimo de 14 dias, até que a cultura do líquido cerebrospinal apresente resultado negativo. Para o manejo da hipertensão intracraniana, são necessárias punções lombares de repetição e, inclusive, colocação de drenos nos casos mais graves, a fim de evitar perda permanente da visão ou outras sequelas neurológicas. Após a indução com anfotericina B e fluocitosina, passa-se para uma fase de consolidação, com fluconazol por 10 semanas e, então, manutenção com a mesma droga em dose menor (200 mg dia) até que a imunidade do paciente esteja recuperada.

B) O paciente em questão apresenta diversos fatores de risco para candidemia, como uso de antimicrobianos de amplo espectro, internação em UTI, procedimentos invasivos, como entubação orotraqueal, acesso venoso central e sonda vesical de demora. Após 24 horas de incubação, é evidenciado o crescimento de pseudo-hifas na hemocultura, sendo posteriormente identificadas como *Candida albicans*. A partir do exame direto da urina, verificam-se elementos leveduriformes, também com crescimento de *Candida albicans* na urocultura. A candidemia é a quarta causa mais comum de infecção de corrente sanguínea em pacientes internados e deve sempre ser suspeitada em pacientes que estão na UTI, persistem com febre apesar do uso de antimicrobianos de largo espectro e apresentam outros fatores de risco para infecção, como neutropenia.

LEITURAS RECOMENDADAS

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35.

Pasqualotto AC, Schwarzbald AV. Doenças infecciosas: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50(3):291-322.

Zoonoses

Alessandra L. Morassutti

Carlos Graeff Teixeira

Rubens Rodriguez

CASO CLÍNICO

Um paciente de 7 anos consulta devido a dor abdominal com início há seis dias. Ao realizar exame físico, apresenta temperatura axilar de 38,2°C e abdome com dor intensa à descompressão. A partir do leucograma, observam-se 14.000 leucócitos e eosinofilia de 46%. Na cirurgia de urgência, são ressecados quatro segmentos de intestino delgado com infarto hemorrágico transmural. Os segmentos ressecados medem entre 4,5 cm e 15 cm. Na microscopia do exame anatomopatológico, verificam-se numerosos vasos trombosados (Fig. 73.1), necrose hemorrágica da parede intestinal, intenso infiltrado eosinofílico, vasculite eosinofílica (Fig. 73.2), granulomas esparsos (Fig. 73.3) e estruturas intra-arteriais (Fig. 73.4).

DEFINIÇÃO

As zoonoses são causadas por parasitas de animais que acidentalmente infectam o homem. Essa definição usual não corresponde de maneira exata ao que originalmente foi proposto. Inicialmente se estabelecia oposição entre as infecções próprias dos humanos (antroponoses) e as dos animais (zoonoses), sendo que estas, se transmissíveis ao homem, seriam as zooantroponoses (Tab. 73.1). Ninguém,

no entanto, utiliza esse conceito tão detalhado. O fato de um agente infeccioso ser “próprio” de um determinado hospedeiro é resultado de muito tempo de coevolução entre parasita e hospedeiro: ambos desenvolvem-se juntos e progressivamente se adaptam um ao outro, com tendência a reduzir a patogenicidade do parasita. Esse estado de equilíbrio não existe quando há “quebra da barreira da espécie”, ou seja, quando o parasita estabelece a infecção e transmite-se para populações de uma nova espécie hos-

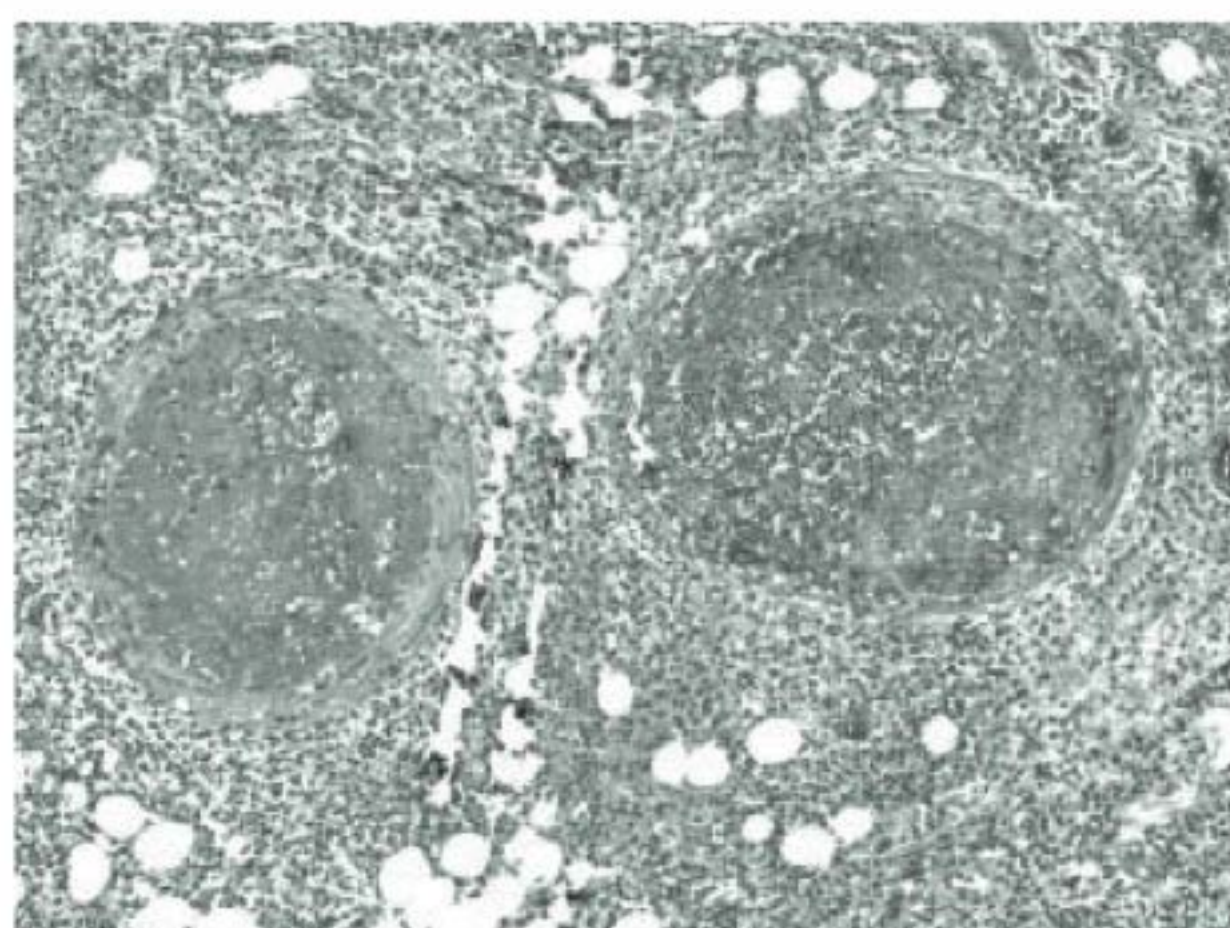


FIGURA 73.1

Trombose arterial na parede do intestino.

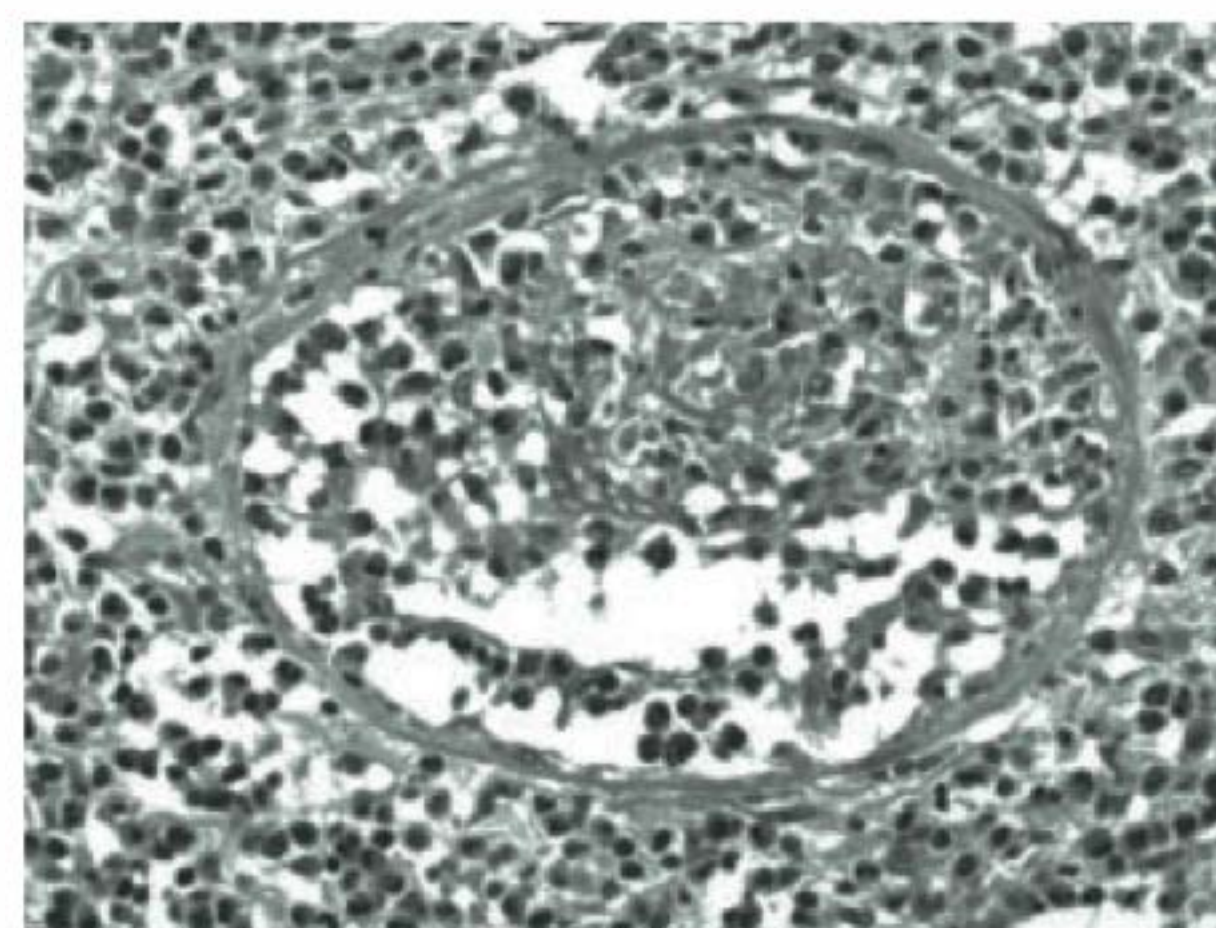


FIGURA 73.2

Vasculite eosinofílica.

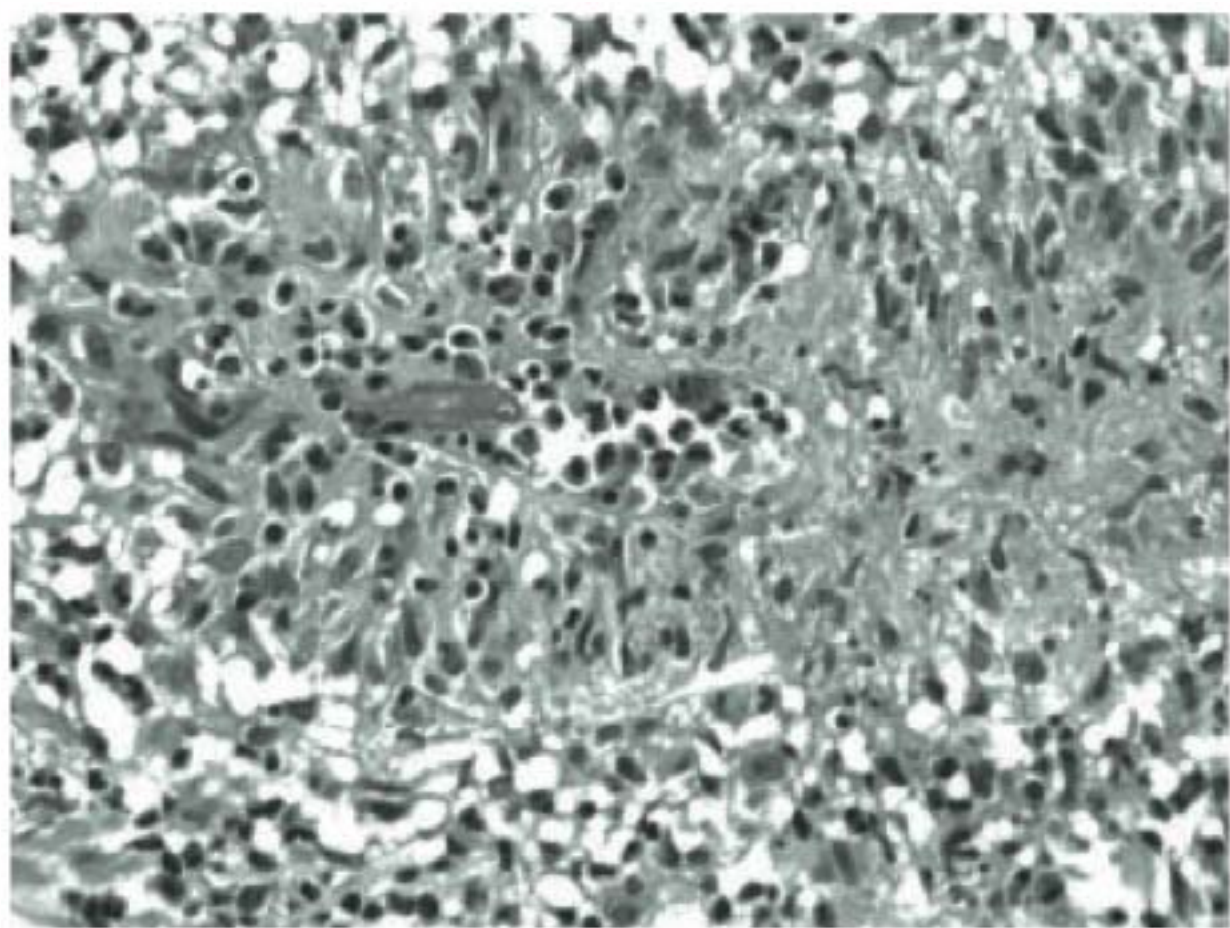


FIGURA 73.3

Granuloma com provável ovo degenerado no centro.

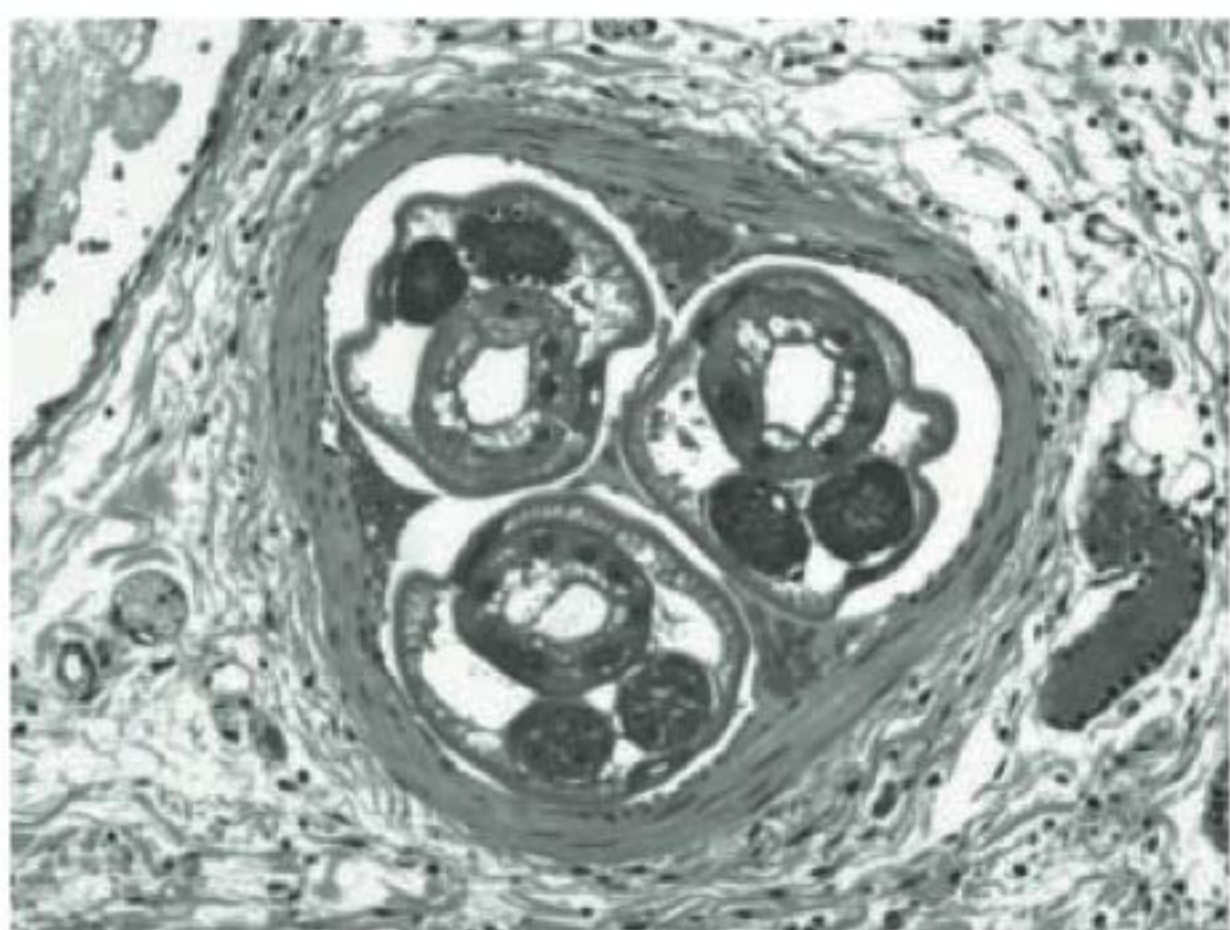


FIGURA 73.4

Estruturas parasitárias intra-arteriais.

pedeira. Nessa situação, conhece-se o HIV, que se derivou do vírus de imunodeficiência símia, transpôs a barreira da espécie melhor adaptada (primatas não humanos) e passou a infectar a espécie *Homo sapiens*. Existe ainda uma terceira possibilidade: a anfixenose, em que parasitas são considerados “próprios” de vários hospedeiros simultaneamente. A toxoplasmose, as leishmanioses tegumentares e a tripanossomíase americana (doença de Chagas) são exemplos de anfixenose: infectam o homem e dezenas de outras espécies de vertebrados. A esquistossomose também é considerada uma anfixenose: a espécie que corre na África e nas Américas, *Schistosoma mansoni*, tem, como hospedeiros, o homem e as espécies de roedores com hábitos semiaquáticos. Os protozoários enteroparasitas e causadores de diarreia, do gênero *Cryptosporidium* e são considerados também de caráter anfixenótico, ou seja, aparentemente espécies de outros animais podem infectar o homem e vice-versa, embora o avanço no estabelecimento de marcadores moleculares para diagnóstico de espécie talvez esclareça se isso realmente ocorre e qual é o grau de especificidade de cada hospedeiro. Os conceitos de zoonose, antroponose e anfixenose também se aplicam a vírus, bactérias e fungos. Neste capítulo, aborda-se a zoonose parasitária causada por vermes cilíndricos do gênero *Angiostrongylus*, que tem

como hospedeiros os roedores e habitam o interior de vasos arteriais (Tab. 73.2, Fig. 73.5 e 73.6).

EPIDEMIOLOGIA

Angiostrongilíase abdominal

A infecção por *A. costaricensis* apresenta distribuição geográfica peculiar, geralmente em regiões continentais de relevo acidentado, coberto de matas, em ambientes de transição urbano-rural (pequenas cidades ou periferia de grandes centros) ou em áreas rurais. No sul do Brasil, essas regiões são conhecidas como áreas endêmicas: norte do Rio Grande do Sul, oeste de Santa Catarina e Paraná. Aparentemente, a transmissão não é significativa em áreas litorâneas. O aumento da população e da atividade de moluscos transmissores favorece a transmissão, por exemplo, a partir da primavera, no verão especialmente ou, ainda, em situações de desequilíbrio, quando os moluscos se constituem praga agrícola. A angiostrongilíase abdominal, no Brasil, tanto em séries de casos quanto em estudos populacionais, afeta adultos e crianças, sem apresentar distinção quanto ao sexo. Alguns autores erroneamente consideram essa parasitose como um problema pediátrico, com base em estudos de casos de um hospital pediátrico. A letalidade é baixa, entre 1,3 e 7,4%.

Angiostrongilíase cerebral

O *A. cantonensis* expande sua área de ocorrência por meio de ratazanas infectadas que são transportadas em navios. Portanto, no litoral e especialmente em áreas portuárias, existe a possibilidade de estabelecimento de novos focos de transmissão. No Brasil, em 2006, a identificação de dois indivíduos que ingeriram molusco cru e desenvolveram meningite eosinofílica, com sorologia fortemente positiva, possibilitou a confirmação do primeiro foco de transmissão autóctone no Espírito Santo, pelo isolamento de larvas de lesmas veronicelídeas do gênero *Sarasinula* e pela recuperação dos vermes adultos após infecção experimental de roedores em laboratório. Já foram identificados moluscos infectados pelo *A. cantonensis* em Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo e Santa Catarina.

TRANSMISSÃO

Nas angiostrongilíases, a forma infectante é a larva de terceiro estágio (L3), produzida em moluscos terrestres que são contagiados pelo parasita ao ingerir fezes de roedores contendo a larva de primeiro estágio (Fig. 73.6). A larva L3 precisa ter acesso à mucosa digestiva por meio da ingestão acidental de moluscos ou de consumo proposital sem cozimento, como ocorreu com os primeiros casos brasileiros confirmados, em Cariacica, Espírito

TABELA 73.1 Principais antroponoses e zoonoses.

Principais antroponoses (próprias do homem)	
Malária	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium falciparum</i> – a espécie menos adaptada e a mais patogênica para o homem (sugere-se ser a que mais recentemente está associada ao homem)
Helmintos enteroparasitas	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Necator americanus</i> <i>Ancylostoma duodenalis</i> <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Taenia solium</i> e <i>T. saginata</i>
Filariose linfática	<i>Wuchereria bancrofti</i>
Principais zoonoses (próprias de outros animais e transmissíveis ao homem)	
Bicho-geográfico (síndrome da larva migrans cutânea)	Larvas de ancilostomídeos de cães que penetram na pele e migram erraticamente, sem evoluir. É uma dermatite linear com muito prurido
Síndrome da larva migrans visceral	Helmintos zoonóticos que são adquiridos pela ingestão do ovo, penetram na mucosa, migram erraticamente por vários órgãos, causando lesões especialmente no fígado e acabam morrendo sem completar a evolução. A principal etiologia são larvas de <i>Toxocara canis</i> , um ascarídeo de cães
Hidatidose	É causada por tenídeo de cães. O homem infecta-se ao ingerir ovos que são eliminados nas fezes dos cães, e a forma larval cística (hidátide) forma-se principalmente no fígado. O homem não contribui para a manutenção do ciclo natural do parasita, que é realizado principalmente pelos ovinos
Cisticercose	O homem é o hospedeiro habitual do verme adulto da <i>Taenia solium</i> . Porém, se ele ingerir o ovo eliminado nas suas fezes (autoinfecção), desenvolverá nos tecidos a forma larval cística, que tem o porco como hospedeiro habitual
Fasciolíase hepática	A <i>Fasciola hepatica</i> é um trematódeo próprio de ruminantes, localiza-se no interior das vias biliares e tem como hospedeiros intermediários os caramujos. O homem é o hospedeiro acidental
Difilobotríase	Embora seja denominada “a tênia dos peixes”, o verme adulto do <i>Diphilobotrium latum</i> não habita peixes, e sim várias espécies de mamíferos que se alimentam de peixe cru. Na carne do peixe, estão as formas larvares. O congelamento do peixe antes do consumo cru ou o cozimento completo evitam a transmissão desse organismo ao homem

TABELA 73.2 Doenças causadas por nematódeos intra-arteriais do gênero *Angiostrongylus*.

<i>Angiostrongylus costaricensis</i>	Enterite eosinofílica, angiostrongilíase abdominal. Espécie própria das Américas. O verme localiza-se nas artérias mesentéricas
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Meningoencefalite eosinofílica, angiostrongilíase cerebral. Espécie própria da Ásia e das Ilhas do Pacífico. As larvas migram pelas meninges

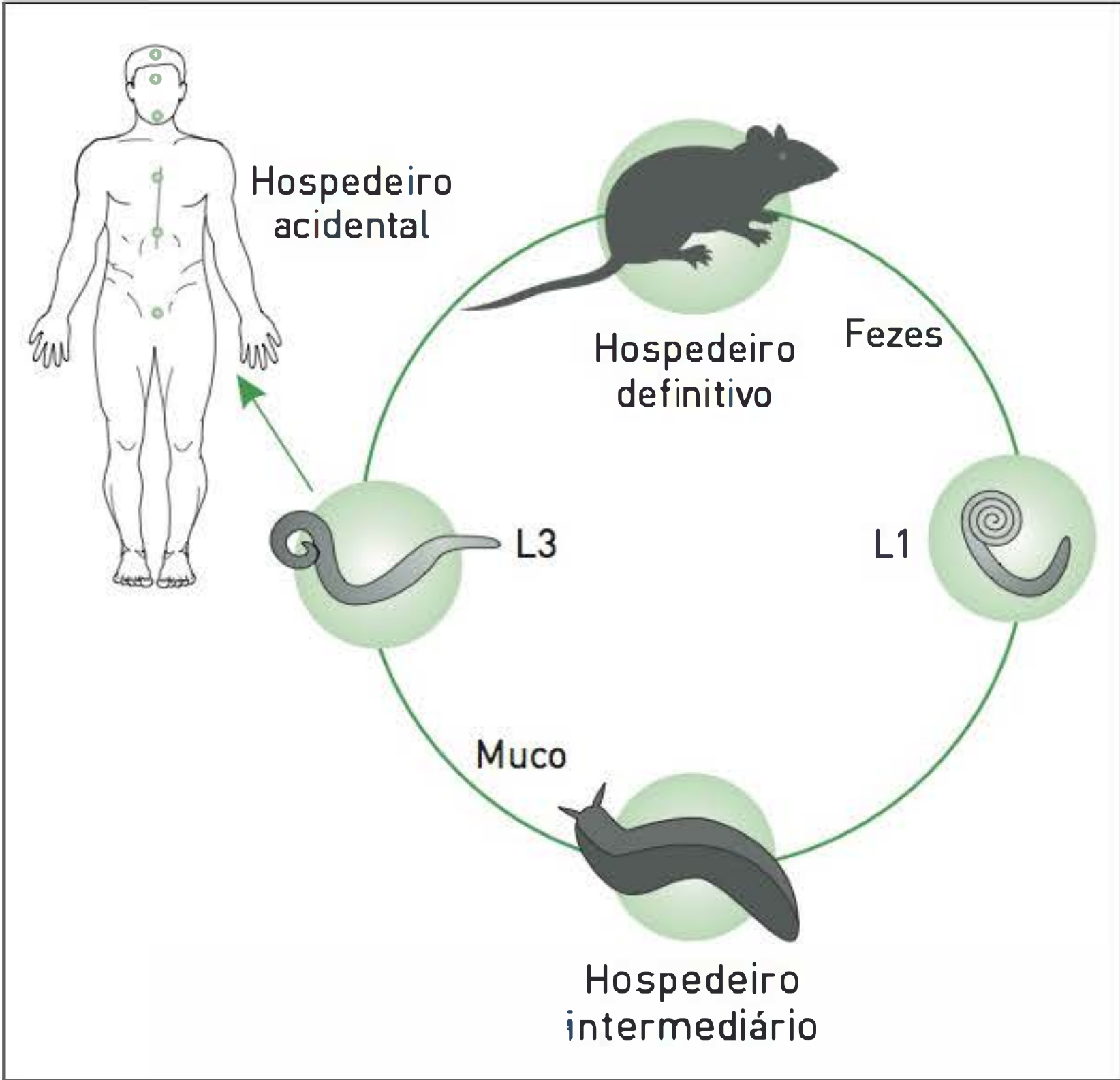


FIGURA 73.5 Ciclo do *Angiostrongylus costaricensis*.

Santo. Teoricamente é possível a contaminação de água utilizada para beber. As larvas infectantes L3 penetram na mucosa do tubo digestivo e migram pelos tecidos, buscando o amadurecimento das formas adultas, o que somente acontece no homem com o *A. costaricensis*. Na angiostrongilíase cerebral, os vermes não conseguem desenvolver-se no local habitual, as veias pulmonares, e suas larvas ficam retidas no sistema nervoso central.

SINAIS E SINTOMAS

■ Angiostrongilíase abdominal

Não se sabe sobre o período de incubação do *A. costaricensis*, mas, com base na experiência com infecções experimentais em roedores, ele deve ser de, no mínimo, duas a três semanas. A maioria dos casos de infecção pelo *A. costaricensis* é assintomático, e a cura, obtida espontane-



FIGURA 73.6

Vermes no interior da artéria mesentérica de roedores.

amente segundo dados de estudos longitudinais de base populacional.¹

Quando esse parasita se manifesta, geralmente ocorrem quadros agudos de dor abdominal, caracteristicamente localizada no quadrante inferior direito, porém podendo apresentar-se de forma muito variada. Esses episódios agudos podem regredir espontaneamente e recidivar várias vezes ao longo de várias semanas. Pode haver febre, mas esta pode não chamar atenção, exceto quando o quadro clínico complica-se. Eventualmente pode ser palpada uma massa, correspondendo a comprometimento inflamatório tumoral na transição ileocecal. Essas lesões tumorais, que também podem regredir espontaneamente em algumas horas, podem causar uma das complicações da angiostrongilíase: a oclusão intestinal. A outra complicação grave é a perfuração intestinal, com peritonite e sepse. Além da dor abdominal e da febre, podem ocorrer várias outras manifestações abdominais inespecíficas, tais como inapetência, náuseas, vômitos e diarreia. Pacientes com dor abdominal associada a eosinofilia intensa devem sempre ser investigados por meio de sorologia para angiostrongilíase. Entretanto, a inexistência de eosinofilia não deve afastar a suspeita da parasitose, como abordado a seguir.

O desenvolvimento de vermes adultos no sistema venoso porta-mesentérico ou a partir da disseminação arterial sistêmica das larvas pode resultar em comprometimento hepático, com hepatomegalia dolorosa, febre e eosinofilia evidenciada no leucograma. Dessa forma, a síndrome de larva migrans visceral, cujo principal agente etiológico é o *Toxocara canis*, pode também ser causada por *A. costaricensis*. A concomitância de lesões intestinais parece ser comum em casos de angiostrongilíase. Dor aguda no testículo pode ser manifestação da trombose arterial por *A. costaricensis*, localizado na artéria espermática. Um caso de embolia parasitária, com desenvolvimento de gangrena, foi registrado no membro inferior de um paciente na Costa Rica. O

principal diagnóstico diferencial, devido à localização de lesões na transição ileocecal, é realizado com apendicite aguda bacteriana, havendo sinais de irritação peritoneal, febre alta e leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda. A infecção bacteriana pode resultar do desenvolvimento complicado da angiostrongilíase, especialmente com perfuração da parede intestinal. A existência de tumoração intestinal ou de gânglios mesentéricos leva a considerar a possibilidade de linfoma, particularmente em crianças, e carcinoma em adultos, lesões que não regredem após vários dias de acompanhamento, como pode ocorrer com a angiostrongilíase. Os sintomas em casos de doenças inflamatórias intestinais, tais como Crohn, ileíte regional e tuberculose, em geral desenvolvem-se mais cronicamente do que é descrito para a angiostrongilíase abdominal, porém, muitas vezes, apenas o exame anatomopatológico pode definir o diagnóstico. Deve-se diferenciar o comprometimento hepático agudo das hepatites virais e da toxocaríase por meio de marcadores específicos. Na angiostrongilíase, não há necessariamente alterações significativas nos indicadores de necrose parenquimatosa.

■ Angiostrongilíase cerebral

Estima-se que o período de incubação seja de duas semanas, variando de 2 até 45 dias. A meningite causada pelo *A. cantonensis* geralmente se manifesta por cefaleia muito intensa, febre, vômitos, rigidez de nuca e parestesias. Podem ocorrer, ainda, paralisia da musculatura extraocular, edema de papila, ataxia, convulsões, paralisia facial periférica, sinais de Kernig e Brudzinski, redução do nível de consciência, distensão abdominal, hepatomegalia e incontinência urinária. Concomitantemente à existência de larvas no humor aquoso, pode haver perda parcial de visão e hiperemia conjuntival.

DIAGNÓSTICO

■ Angiostrongilíase abdominal

A eosinofilia intensa no sangue periférico sugere altamente o diagnóstico de angiostrongilíase.

Os exames de imagem podem evidenciar espessamento da parede intestinal e tumorações de gânglios linfáticos e intestinais. Pacientes com tumorações, associadas a eosinofilia sanguínea e sem desenvolvimento de oclusão ou peritonite, devem ter acompanhamento clínico devido à possibilidade de remissão espontânea.

A observação das lesões no transoperatório ou no exame macroscópico de material retirado na cirurgia pode identificar os seguintes aspectos macroscópicos: necrose isquêmica focal ou extensa, com ou sem perfuração intestinal semelhante aos infartos enteromesentéricos; espessamento segmentar da parede intestinal, mimetizando

doença de Crohn; nódulos de aspecto neoplásico no colo de adultos e apendicite aguda. Raramente há lesões no fígado, nos testículos, na vulva, no omento, no estômago, na vesícula biliar e na pele.

No exame histopatológico, são verificados arterite eosinofílica, infiltrado eosinofílico acentuado e granulomas intra-arteriais ou acompanhando trajeto vascular (granulomas “em rosário”). Entretanto, o diagnóstico da doença é definitivo somente quando o verme adulto, os ovos ou, mais raramente, as larvas são identificados no lúmen de artérias, arteríolas ou capilares. Em muitos casos, é necessária a inclusão completa de lesão e cortes seriados para o achado das estruturas parasitárias.

O exame de fezes não é útil para o diagnóstico, uma vez que o homem, como hospedeiro acidental, não elimina larvas nas fezes ou pelo menos não o faz em grande quantidade, pois grande parte fica retida nos tecidos inflamados.

Pode-se realizar a identificação de anticorpos por meio do exame Elisa, de forma preferencial com pareamento seriado de amostras de soro para evidenciar a usual redução e negatização da reatividade ao longo do tempo, geralmente em menos de 12 meses. Esse teste está disponível no Laboratório de Parasitologia Molecular, Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS.*

■ Angiostrongilíase cerebral

Além da eosinofilia sanguínea, a pleocitose eosinofílica no líquido cefalorraquiano pode atingir até 90%. Em aproximadamente 60% dos casos ocorrem discretas hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia.

Os exames de imagem podem evidenciar alterações inespecíficas, como edema cerebral, hidrocefalia e espessamento meníngeo. Por meio da fundoscopia, é possível verificar edema de papila e existência de larvas no humor aquoso.

Tanto no líquido cefalorraquiano quanto no soro, os anticorpos são detectáveis pelo Elisa com variados sistemas de captura. Larvas e adultos jovens podem ser recuperados do líquido cefalorraquiano, propiciando a confirmação do diagnóstico da infecção após análise morfológica dos adultos ou análise de ácidos nucleicos após amplificação por PCR.

A meningoencefalite por *A. cantonensis* geralmente regride sem deixar sequelas graves.

TRATAMENTO

Tanto em casos de meningite por *A. cantonensis* quanto de angiostrongilíase abdominal, a maioria dos pacientes

apresenta cura espontânea e não há demonstração de eficácia de drogas anti-helmínticas. Embora haja resultados contraditórios em estudos experimentais,² não pode ser descartada a possibilidade de agravamento das lesões com a indução da morte dos parasitas no interior das artérias e a liberação brusca de antígenos.

Uso de corticoides, remoção cuidadosa e repetida de líquido cefalorraquiano ou outras medidas de redução da hipertensão endocraniana podem aliviar sintomas e prevenir o desenvolvimento de quadros mais graves e potencialmente letais. O tratamento sintomático deve aliviar a dor e repor os líquidos e os eletrólitos.

O tratamento cirúrgico pode ser necessário se houver complicação da angiostrongilíase abdominal por oclusão ou perfuração intestinal. A conduta expectante, além dos cuidados gerais com hidratação e analgesia, deve incluir o monitoramento cuidadoso para identificação precoce dessas complicações e a indicação correta do procedimento cirúrgico.

A evidência de melhora clínica é o principal indicador de cura. O seguimento sorológico permite acompanhar a redução gradativa da reatividade, diferenciando a recidiva da angiostrongilíase da ocorrência de outras doenças.

CASO CLÍNICO COMENTADO

As estruturas observadas no exame microscópico dos segmentos ressecados na cirurgia são vermes adultos de *Angiostrongylus costaricensis* no interior de ramos arteriais da parede intestinal (Fig. 73.4). Tubo digestivo e dois tubos reprodutores do verme podem facilmente ser visualizados.

Na ocorrência de quadros de abdome agudo com intensa eosinofilia, a hipótese diagnóstica de angiostrongilíase abdominal precisa ser considerada. Especialmente na região sul do Brasil, essa doença infecciosa é mais frequente do que as doenças inflamatórias que comprometem a transição ileocecal: doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Nesse caso, tem-se a intensa reação eosinofílica na presença do verme.

A inexistência de eosinofilia, porém, não deve descartar a hipótese, uma vez que o eosinófilo é uma célula que transita pelo sangue, destinada ao tecido e pode apresentar sua contagem dentro dos valores considerados normais, mesmo em pacientes em plena fase aguda da infecção e com intensa infiltração de eosinófilos nos tecidos afetados.

REFERÊNCIAS

1. Graeff-Teixeira C, Goulart AH, Brum CO, Laitano AC, Sievers-Tostes C, Zanini GM, et al. Longitudinal clinical and serological survey of abdominal angiostrongyliasis in Guaporé, southern Brazil, from 1995 to 1999. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(4):310-315.

* Avenida Ipiranga nº 6.690, 90690-900, Porto Alegre, RS, 51-3320-3000, ramal 2170, e-mail: graeteix@pucrs.br

2. Mentz MB, Graeff-Teixeira C. Drug trials for treatment of human angiostrongyliasis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2003;45(4):179-84.

LEITURAS RECOMENDADAS

Coura JR, editor. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Graeff-Teixeira C, Camillo-Coura L, Lenzi HL. Clinical and epidemiological studies on abdominal angiostrongyliasis in southern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991;33(5):373-8.

Graeff-Teixeira C, Camillo-Coura L, Lenzi HL. Histopathological criteria for diagnosis of abdominal angiostrongyliasis. *Parasitol Res*. 1991;77(7):606-11.

Geiger SM, Laitano AC, Sievers-Tostes C, Agostini AA, Schulz-Key H, Graeff-Teixeira C. Detection of the acute phase of abdominal angiostrongyliasis with a parasite-specific IgG enzyme linked immunosorbent assay. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(4):515-8.

Graeff-Teixeira C, da Silva AC, Yoshimura K. Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):322-48.

Mentz MB, Graeff-Teixeira C. Drug trials for treatment of human angiostrongyliasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003;45(4):179-84.

Mota EM, Lenzi HL. *Angiostrongylus costaricensis*: complete redescription of the migratory pathways based on experimental *Sigmodon hispidus* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(4):407-20.

Wang QP, Lai DH, Zhu XQ, Chen XG, Lun ZR. Human angiostrongyliasis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):621-30.



NEFROLOGIA

74.	Acidose metabólica	539
	Paulo N. Rocha	
75.	Alcaloses metabólicas	550
	Carlos Perez Gomes	
76.	Hiponatremia	555
	Paulo N. Rocha	
77.	Hipernatremia	565
	Carlos Perez Gomes	
78.	Hipocaliemia	571
	André de Sousa Alvarenga, Milton Soares Campos Neto, Pedro Augusto Macedo de Souza	
79.	Hipercaliemia	580
	André de Sousa Alvarenga, Milton Soares Campos Neto, Pedro Augusto Macedo de Souza	
80.	Doença renal crônica	587
	Rachel Bregman, Renata de Souza Mendes	
81.	Nefropatia isquêmica	596
	Franklin C. Barcellos, Maristela Böhlke	
82.	Síndrome nefrótica primária em adultos	603
	Daniela Dias Morales, Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese, José Vanildo Morales	
83.	Infecção urinária	613
	Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese	
84.	Insuficiência renal aguda	622
	Antônio Balbinotto, Elvino Barros, Fernando S. Thomé, Jordana de Fraga Guimarães	
85.	Litíase renal	634
	Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese	
86.	Tubulopatias	645
	Ita Pfeferman Heilberg, Mirian A. Boim	
87.	Vasculites sistêmicas de pequenos vasos	658
	Daniela Dias Morales, Elvino Barros, Francisco José Veríssimo Veronese, José Vanildo Morales	
88.	Doença renal policística autossômica dominante	670
	Ane Cláudia Fernandes Nunes, Elvino Barros	

Acidose metabólica

Paulo N. Rocha

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 60 anos, hipertenso há muitos anos e com doença renal crônica (creatinina basal \cong 2,0). Ele comparece ao pronto-socorro devido a diarreia com início há três dias. Relata que a diarreia é aquosa, ocorrendo cerca de 10 episódios por dia, e está associada a dor em cólica no andar inferior do abdome e febre baixa (até 38,2°C). Não ocorrem episódios de vômito. O paciente terminou o tratamento com antibióticos (fluoroquinolona respiratória) para um quadro de infecção de vias aéreas superiores há uma semana. Ao realizar exame, ele apresenta-se sonolento, levemente confuso, hipotenso, taquicárdico e taquipneico. O exame segmentar evidencia dor à palpação profunda em hipogástrio e fossas ilíacas, mas sem sinais de irritação peritoneal. A partir dos exames laboratoriais, são verificados leucocitose (15 mil leucócitos), piora na função renal (creatinina de 4,0 mg/dL), pH de 7,22, PaCO₂ de 20 mmHg, HCO₃⁻ de 8 mEq/L, sódio de 128 mEq/L, Cl⁻ de 102 mEq/L e albumina de 3,0 g/dL.

DEFINIÇÃO

A acidose é um processo patológico que resulta no acúmulo de ácidos [H⁺]. A equação de Henderson mostra que a concentração de [H⁺] pode ser determinada por meio de duas variáveis: a pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) e a concentração de bicarbonato.

$$[H^+] = 24 \times \frac{PaCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Logo, percebe-se que um aumento na concentração de [H⁺] pode ser o resultado de uma elevação na PaCO₂ ou queda na concentração de [HCO₃⁻]. Quando a acidose é causada por um acúmulo de PaCO₂, ela é caracterizada como respiratória; quando de uma queda na concentração de [HCO₃⁻], é denominada metabólica. Portanto, acidose metabólica é um distúrbio do equilíbrio acidobásico, caracterizado por redução nos níveis de bicarbonato sérico (Tab. 74.1, 74.2 e Quadro 74.1).

EPIDEMIOLOGIA

A acidose metabólica é um distúrbio acidobásico frequente, em especial nos pacientes internados nas unidades de

TABELA 74.1 Tipos de ácidos

	Carbônico	Não carbônico
Exemplos	H ₂ CO ₃	HCl, NH ₄ ⁺ , H ₂ PO ₄ ⁻
Origem	Carboidratos, gorduras	Proteínas
Taxa de produção	Alta 15.000 mmol/dia	Baixa 50-100 mmol/dia
Rota de eliminação	Pulmões	Rins
Componente do equilíbrio acidobásico	Respiratório	Metabólico
Resultado do acúmulo	Acidose respiratória	Acidose metabólica

TABELA 74.2 Relação inversa entre pH e concentração de [H⁺]

pH	[H ⁺] nmoU/L
7,8	16
7,7	20
7,6	26
7,5	32
7,4	40
7,3	50
7,2	63
7,1	80
7,0	100
6,9	125
6,8	160

QUADRO 74.1 Definições, equações e explicações relacionadas aos distúrbios de acidose metabólica

Acidose: processo patológico em que há acúmulo de ácidos ou perda de base.

Alcalose: processo patológico em que há perda de ácidos ou acúmulo de bases.

Acidemia: excesso de [H⁺] no líquido extracelular, detectada clinicamente por meio de um pH sanguíneo baixo. É o resultado de uma (ou mais) acidose(s).

Alcalemia: déficit de [H⁺] no líquido extracelular, detectada clinicamente por meio de um pH sanguíneo alto. É o resultado de uma (ou mais) alcalose(s).

Acidose e alcalose *versus* acidemia e alcalemia: em geral, acidose resulta em acidemia, e alcalose, em alcalemia. No entanto, se o paciente apresentar um distúrbio misto, a existência de uma acidose e uma alcalose de magnitudes semelhantes pode causar pH normal, ou seja, inexistência de acidemia ou alcalemia.

A **concentração de [H⁺]** no sangue é determinada pela pressão parcial de CO₂ e concentração de bicarbonato, como pode ser verificado na equação de Henderson:

$$[H^+] = 24 \times \frac{PaCO_2}{[HCO_3^-]}$$

O **pH** é uma transformação logarítmica da concentração de íons [H⁺]. Como o pH é o logaritmo negativo da concentração de [H⁺], a relação entre pH e [H⁺] é inversa: quanto maior a concentração de [H⁺], menor o pH e vice-versa.

$$pH = - \log [H^+]$$

O **pH** também pode ser determinado pela pressão parcial de CO₂ e concentração de bicarbonato de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach:

$$pH = 6,1 + \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PaCO_2}$$

cuidados intensivos (2). Frequentemente esse distúrbio está relacionado à patogênese de doenças graves, associado a sinais e sintomas. Ele é um marcador de prognóstico ruim.¹⁻³

SINAIS E SINTOMAS

Em geral, o paciente com acidose metabólica apresenta os sintomas da doença de base, e não da acidose metabólica em si. Independentemente da causa, o achado clínico mais comum em pacientes com acidose metabólica é a hiperventilação de Kussmaul.³⁻⁵

Portanto, uma análise de gasometria arterial deve ser solicitada sempre que a doença de base sugerir a possibilidade de acidose metabólica ou quando o paciente apresentar uma hiperventilação sem motivo aparente.

Efeitos maléficos da acidemia

Os íons [H⁺] são altamente reativos com proteínas plasmáticas, podendo modificar a conformação e consequentemente a função de enzimas essenciais ao funcionamento celular e, em última instância, do organismo. Por isso, uma acidemia grave pode interferir de forma acentuada em diversos processos fisiológicos (Quadro 74.2).

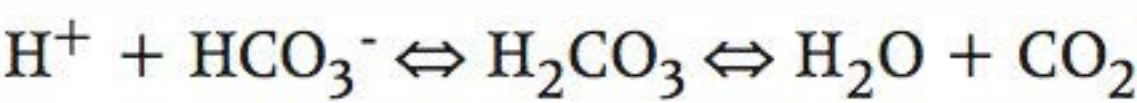
Mesmo níveis mais baixos de acidemia, quando existentes de forma crônica, podem causar efeitos adversos (Quadro 74.3). Crianças com determinados tipos de acidose tubular renal, por exemplo, desenvolvem desmineralização óssea, nefrolitíase e nefrocalcinose, redução de massa muscular e déficit de crescimento. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado com agentes alcalinizantes pode prevenir essas complicações.

Defesas do organismo contra uma sobrecarga de [H⁺]

Dia a dia ocorre, em todos os indivíduos, uma produção lenta e relativamente constante de ácidos não carbônicos oriundos da dieta. Além disso, em estados patológicos, pode haver rápido acúmulo de [H⁺].

Devido à importância de manter o pH dentro de uma estreita faixa fisiológica, o organismo dispõe de diversos sistemas de defesa.

Tampões extracelulares. O principal tampão do líquido extracelular é o bicarbonato. Havendo um excesso de ácidos [H⁺], o bicarbonato sérico é utilizado em reações de tamponamento, gerando ácido carbônico, que se dissocia em água e gás carbônico, sendo, em seguida, excretado pelos pulmões.



QUADRO 74.2 Principais consequências adversas da acidemia aguda grave

Respiratórias

- Hiperventilação
- Fraqueza e fadiga da musculatura respiratória
- Dispneia

Metabólicas

- Aumento nas demandas metabólicas
- Resistência à insulina
- Inibição da glicólise anaeróbia
- Redução na síntese de ATP
- Hipercalemia
- Aumento no catabolismo proteico

Cerebrais

- Inibição do metabolismo cerebral
- Alteração na regulação do volume dos neurônios
- Torpor e coma

Cardiovasculares

- Redução no limiar para arritmias
- Redução da resposta CV a catecolaminas
- Redução da contratilidade miocárdica
- Venoconstrição e vasodilatação arterial
- Aumento da resistência vascular pulmonar
- Redução em DC, TA, perfusão renal e hepática

ATP, adenosina trifosfato; CV, cardiovascular; DC, débito cardíaco; TA, tensão arterial.

QUADRO 74.3 Principais efeitos adversos da acidemia crônica

- Desmineralização óssea
- Nefrolitíase
- Nefrocalcinose
- Redução de massa muscular
- Déficit de crescimento

Esse mecanismo de tamponamento limita a exposição das proteínas aos íons $[H^+]$ reativos livres.

A reação com alguns tipos de ácidos (p. ex., ácido clorídrico) pode causar perda irreversível de bicarbonato.



Portanto, é preciso haver uma maneira de restaurar o bicarbonato perdido nessas reações de tamponamento (ver a seguir em "Defesa renal").

Tampões intracelulares. Nem todo $[H^+]$ é tamponado no líquido extracelular. Havendo um excesso de ácidos, existe entrada de $[H^+]$ nas células (em troca de saída de K^+ para manter a eletroneutralidade, fato que justifica o aumento no potássio sérico em acidoses) para

ser tamponado por proteínas, fosfatos e, nas hemácias, hemoglobina.

Tampão ósseo. Os ossos também participam do tamponamento de uma sobrecarga aguda de $[H^+]$. A participação óssea é ainda mais importante nas acidoses metabólicas crônicas, como na doença renal crônica e em acidoses tubulares renais. A liberação de Ca^{++} dos ossos nessas reações de tamponamento pode resultar em um aumento significativo na calciúria e contribuir para o surgimento de nefrolitíase e nefrocalcinose.

Resposta respiratória. Na acidose metabólica, a elevação na concentração de $[H^+]$, decorrente da redução no bicarbonato, pode ser combatida por meio de uma diminuição na $PaCO_2$. Apenas pela observação da equação de Henderson é possível perceber que essa é uma estratégia do organismo altamente eficiente para atenuar a intensidade de acidemia.

$$[H^+] = 24 \times \frac{PaCO_2}{HCO_3^-} \quad \begin{array}{l} \text{resposta secundária: } \downarrow \text{ na } PaCO_2 \\ \text{distúrbio primário: } \downarrow \text{ no } HCO_3^- \end{array}$$

Defesa renal. Embora os sistemas tampão e a resposta respiratória possam limitar a exposição a $[H^+]$ livre, somente é possível excretar o excesso de $[H^+]$ do organismo e regenerar o bicarbonato perdido nas reações de tamponamento pelos rins. As funções dos rins em relação à fisiologia do equilíbrio acidobásico podem ser resumidas nas seguintes ações:

Reabsorção de bicarbonato: considerando uma concentração sérica de bicarbonato de 24 mEq/L e uma taxa de filtração glomerular de 180 L por dia (125 mL/min), conclui-se que os rins filtram cerca de 4.320 mEq de bicarbonato por dia. No entanto, devido à importância no tamponamento de $[H^+]$, essa carga de bicarbonato é quase totalmente reabsorvida ao longo dos néfrons. A maior parte (80 a 90%) dessa reabsorção ocorre ao nível dos túbulos contornados proximais, mediada pela enzima anidrase carbônica. O restante do bicarbonato filtrado é reabsorvido na alça ascendente de Henle, no túbulo contornado distal e nos túbulos coletores, de modo que praticamente não há excreção urinária.

Regeneração do bicarbonato via secreção de íons $[H^+]$ ao nível dos túbulos distais: a reabsorção de sódio pelas células principais gera um potencial eletronegativo no lúmen tubular que favorece a secreção de $[H^+]$. Apenas uma pequena parte deste $[H^+]$ é excretada de forma livre. A maior parte é tamponada por amônia (NH_3) e acidez titulável (fosfatos e sulfatos). A excreção de $[H^+]$ é, nesse sítio do néfron, associada à regeneração equimolar de HCO_3^- .

PATOGÊNESE

O que pode causar uma redução na concentração sérica de [HCO₃⁻]?

Em linhas gerais, as acidoses metabólicas podem ser causadas por um dos seguintes mecanismos:

- Perda de bicarbonato (ou precursores) por meio de líquidos corporais.
- Acúmulo de ácidos, devido à redução na capacidade renal de excretar a produção normal diária de ácidos ou à produção excessiva (Quadro 74.4).

O que é o ânion gap (ou intervalo aniônico)?

Pelo princípio da eletroneutralidade, o organismo contém uma quantidade de cátions igual à de ânions. Logo,

$\Sigma \text{ todos os cátions} - \Sigma \text{ todos os ânions} = \text{zero}$

Na prática, dosa-se apenas os principais cátions e os principais ânions. O principal cátion do líquido extracelular é o sódio, enquanto os principais ânions são o cloro e o bicarbonato. A carga do cátion sódio, contudo, é maior do que a soma dos ânions cloro e bicarbonato. Essa diferença é denominada ânion gap.⁴⁻⁷

$[\text{Na}^+] - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{ânion gap}$

Os valores de referência para o ânion gap variam conforme os autores, mas a maioria aponta como valores normais 10 ± 2 mEq/L. O cálculo do ânion gap é uma forma simples de avaliar a existência de ânions não mensurados, como lactato, acetoacetato e beta-hidroxibutirato. O excesso desses ácidos orgânicos causa uma redução no bicarbonato sérico (por reações químicas de tamponamento) que não está associada à elevação do cloro. Apenas por meio da observação da fórmula é possível perceber que

se o bicarbonato reduzir e o cloro não aumentar, haverá uma elevação no ânion gap.^{2,4}

Graficamente, pode-se representar o ânion gap conforme a Figura 74.1.

Nota-se apenas pela observação da figura que as proteínas plasmáticas são as principais constituintes do ânion gap. Sendo assim, pode-se compreender também a necessidade de correção dos valores obtidos com o cálculo do ânion gap quando há hipoalbuminemia. Em geral, para cada 1,0 g/dL que a albumina reduz abaixo de 4,0 g/dL, deve-se acrescentar 2,5 mEq/L ao resultado que se obtém no cálculo do ânion gap.^{2,6,7}

$\text{Ânion gap corrigido} = \text{ânion gap mensurado} + [2,5 \times (4,0 - \text{albumina sérica})]$

Qual a função do ânion gap no diagnóstico das acidoses metabólicas?

O surgimento do ânion gap constitui uma mudança fundamental para casos de acidose metabólica, pois

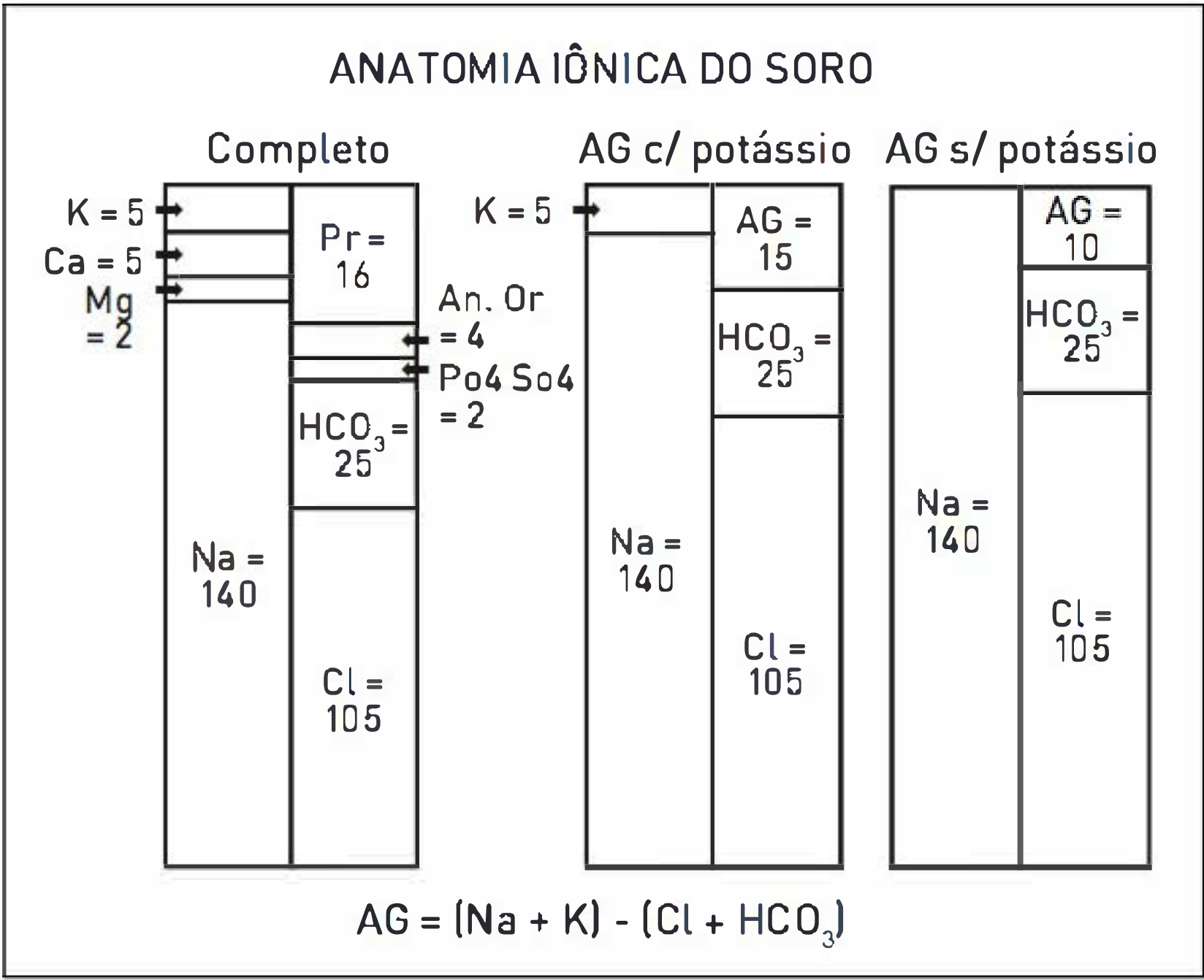


FIGURA 74.1

Pelo princípio da eletroneutralidade, a soma de todos os cátions plasmáticos é igual à de todos os ânions. Isso é evidenciado no diagrama de barras à esquerda, em que existem 152 mEq/L de cargas positivas e negativas. Portanto, se todos os cátions são somados e, desse resultado, é subtraída a soma de todos os ânions, obtém-se o valor zero. Na fórmula do ânion gap, no entanto, considera-se apenas os principais cátions e os principais ânions. No diagrama do centro da figura, é possível perceber que são retiradas sete cargas positivas (Ca⁺⁺ = 5 e Mg⁺⁺ = 2) e sete cargas negativas (PO₄⁻ + SO₄⁻ = 2, An. Or⁻ = 4 e Pr⁻ = 1), originando a fórmula do ânion gap que inclui o potássio. Como a maioria dos autores utiliza a fórmula da direita, sem o potássio, é preciso retirar mais cinco cargas negativas, reduzindo o valor médio do ânion gap para aproximadamente 10 mEq/L.

QUADRO 74.4 Mecanismos básicos geradores de acidose metabólica

Perda de bicarbonato	Acúmulo de ácidos
<ul style="list-style-type: none">• Via gastrointestinal<ul style="list-style-type: none">- Diarreia- Fístulas biliares- Fístulas pancreáticas- Ureterossigmoidostomia• Via renal<ul style="list-style-type: none">- Acidose tubular proximal- Acetazolamida- Cetoacidose em correção	<ul style="list-style-type: none">• Redução na excreção renal de ácidos<ul style="list-style-type: none">- Doença renal crônica- Acidose tubular renal distal• Geração excessiva de ácidos<ul style="list-style-type: none">- Acidose láctica- Cetoacidose diabética- Intoxicações exógenas: Metanol, etilenoglicol, AAS

auxilia no entendimento da patogênese do distúrbio e consequentemente contribui para a escolha da estratégia terapêutica mais adequada. Na Tabela 74.3, constam as principais causas de acidose metabólica de acordo com a patogênese e o ânion *gap* e na Tabela 74.4 é apresentado

um resumo das principais diferenças entre as acidoses hiperclorêmicas e com ânion *gap* elevado, bem como suas implicações terapêuticas para o exemplo de diarreia e acidose lática. Na Tabela 74.5 são apresentadas as principais características das acidoses tubulares renais.

TABELA 74.3 Principais causas de acidose metabólica de acordo com a patogênese e o ânion *gap*

AG normal		AG aumentado
Produção excessiva de ácidos		Acidose lática§ Cetoacidose diabética Drogas ou intoxicações <ul style="list-style-type: none">• AAS• Metanol• Etilenoglicol• Paraldeído• Metformina
	Perda de bicarbonato ou precursores	Diarreia ATR tipo II Acetazolamida Transplante pancreático Fase de correção da cetoacidose
Redução na excreção de ácidos	ATR tipo I ATR tipo IV	Uremia

ATR, acidose tubular renal; AAS, ácido acetilsalicílico; AG, ânion *gap* § Na acidose lática, tanto a produção elevada de ácido lático quanto a sua subutilização contribuem para o processo.

Como calcular o ânion *gap* urinário? Quando utilizá-lo?

Havendo acidose metabólica, os rins devem aumentar a excreção de ácidos.

Excreção renal de ácidos = (NH4⁺ + acidez titulável) – HCO₃

Como já citado anteriormente, em condições normais, praticamente não há excreção urinária de HCO₃. Portanto, a excreção renal de ácidos pode ser medida por meio da excreção de amônio (NH₄⁺) e acidez titulável. Entre essas, a mais importante é a excreção de NH₄⁺. Isso porque, quando ocorre acidose metabólica, a excreção de NH₄⁺ pode aumentar em quase dez vezes (devido à intensa geração de NH₃ ao nível das células tubulares proximais, a partir do metabolismo de glutamina), enquanto a excreção de acidez titulável eleva-se, no máximo, duas vezes.

Por ser um cátion, o amônio precisa ser excretado com um ânion, como o cloro. Dessa forma, a excreção urinária de cloreto de amônio proporciona a adequação da acidificação urinária. Como a maioria dos laboratórios não avalia cloreto de amônio urinário, o ânion *gap* urinário é uma boa alternativa, pois serve como estimativa indireta da excreção renal de amônio.

TABELA 74.4 Resumo das principais diferenças entre as acidoses hiperclorêmicas e com ânion *gap* elevado e suas implicações terapêuticas: exemplo da diarreia e acidose lática

	Diarreia	Acidose lática
Principal mecanismo gerador	Perda aumentada de base pelas secreções intestinais.	Produção aumentada de ácido lático.§
O que ocorre com a concentração sérica de bicarbonato?	É reduzida, devido à perda aumentada pelas secreções intestinais. Reflete um déficit real de bicarbonato no organismo.	É reduzida, mas por combinar-se ao ácido lático em reações químicas potencialmente reversíveis.
O que ocorre com a concentração sérica de cloro?	Eleva-se, devido à reabsorção de NaCl pelos rins.	Não se eleva.
O que ocorre com o AG?	Permanece inalterado.	Eleva-se.
O que ocorre após a resolução da doença de base?	O bicarbonato é regenerado lentamente por via renal.	O lactato é rapidamente convertido em bicarbonato ao nível hepático, fechando o AG e normalizando o bicarbonato sérico.
Pode ser indicado tratamento com bicarbonato de sódio em casos graves?	Sim.	Controverso.

§ Na acidose lática secundária ao choque circulatório, existe um componente importante de subutilização do lactato.

TABELA 74.5 Principais características das acidoses tubulares renais

	ATR tipo I	ATR tipo II	ATR tipo IV
Porção do néfron afetada	Distal	Proximal	Distal
Mecanismo fisiopatológico principal	Defeito na acidificação distal - Defeito na [H ⁺] ATPase - <i>Backleak</i> de [H ⁺] - Defeito de voltagem	Defeito na reabsorção de bicarbonato	Hipoaldosteronismo
Bicarbonato sérico	Variável Pode ser < 10	Entre 12-20	> 15
pH urinário	> 5,5	< 5,5 sem tratamento > 5,5 com tratamento	< 5,5
K sérico	Geralmente baixo	Baixo	Alto
FeHCO ₃	< 15%	> 15%	< 15%
Principais causas em adultos	Síndrome de Sjögren Hipercaleiúria Artrite reumatoide Drogas: - Anfo B - Lítio Cirrose LES Falcemia Obstrução do TU Transplante renal	Mieloma múltiplo Drogas: - Ifosfamida - Tenofovir - Acetazolamida Amiloidose Metais pesados: - Chumbo - Cádmio - Mercúrio - Cobre Deficiência de vitamina D Transplante renal HPN	Diabetes melito Drogas: - Espironolactona - Amilorida - Triantereno - Trimetoprima - Inibidores SRAA - AINEs - Heparina - Ciclosporina Insuficiência suprarrenal Obstrução do TU

K, potássio; FeHCO₃, fração de excreção de bicarbonato; LES, lúpus eritematoso sistêmico; TU, trato urinário; HPN, hemoglobínúria paroxística noturna; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; AINES, anti-inflamatórios não esteroides.

Ânion *gap* urinário = [Na⁺_u + K⁺_u] - Cl⁻_u

Como o amônio é excretado junto ao cloro para manter a eletroneutralidade (NH₄Cl, cloreto de amônio), a existência de ânion cloro na urina é um marcador indireto da presença de amônio. Portanto, quando a excreção de cloreto de amônio é elevada, a concentração urinária do ânion cloro supera a soma das concentrações dos cátions sódio e potássio, fazendo com que o ânion *gap* urinário apresente valores negativos. Entretanto, quando a excreção de cloreto de amônio é baixa, a soma das concentrações urinárias dos cátions sódio e potássio excedem a concentração do ânion cloro, resultando em valores positivos do ânion *gap* urinário (Tab. 74.6).

O ânion *gap* urinário pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico diferencial das acidoses metabólicas hiperclorêmicas, distinguindo as causas renais das gastrintestinais.

Qual o significado do delta/delta? Quando utilizá-lo?

Nas acidoses metabólicas com ânion *gap* elevado, é necessário verificar a relação entre a magnitude da elevação no ânion *gap* e a magnitude da redução no bicarbonato sérico. Esse passo proporciona a identificação de outros distúrbios metabólicos – como uma acidose metabólica hiperclorêmica ou uma alcalose metabólica – que podem

TABELA 74.6 Avaliação do ânion *gap* urinário

Origem	Exemplo	Excreção renal de ácidos	Ânion <i>gap</i> urinário
Renal	ATR	Diminuída	Positivo
Extrarrenal	Diarreia	Aumentada	Negativo

estar associados à acidose metabólica com ânion *gap* elevado.

A relação entre a elevação no ânion *gap* e a queda no bicarbonato pode ser avaliada de duas formas:

a) Cálculo do delta AG/delta bicarbonato (também denominado delta/delta):

$$\frac{\Delta AG}{\Delta [HCO_3^-]} = \frac{AG \text{ do paciente} - 12}{24 - [HCO_3^-] \text{ do paciente}}$$

A relação delta/delta esperada é entre 1 e 2. Sempre que há um acúmulo de ácidos orgânicos, existe uma redução obrigatória no bicarbonato, pois este se combina com o ácido orgânico para tamponá-lo:



Em que AO = ácido orgânico.

Essa equação pode inicialmente sugerir que uma unidade de bicarbonato é utilizada para tamponar uma unidade de ácido orgânico (relação delta/delta = 1). No entanto, como já se disse, boa parte desses ácidos é tamponada no interior das células e nos ossos e não apenas pelo bicarbonato, o que faz com que a elevação do ânion *gap* seja, em geral, um pouco superior à redução no bicarbonato (relação delta/delta > 1). Na acidose láctica, por exemplo, essa relação tende a ficar em torno de 1,6.

Quando a relação delta/delta é menor do que 1, há uma acidose metabólica hiperclorêmica associada à acidose metabólica com ânion *gap* elevado. É possível intuir esse fato após uma observação mais atenta da fórmula: se a redução no bicarbonato exceder a elevação no ânion *gap* (condição necessária para se obter uma relação delta/delta < 1, ou seja, denominador maior do que numerador), deve haver alguma outra fonte de redução do bicarbonato além do acúmulo de ácidos orgânicos. Para isso, têm-se exemplos clínicos hipotéticos: paciente com diarreia grave que progride com choque hipovolêmico; paciente com choque séptico que desenvolve diarreia na UTI. Nessas situações, o quadro de choque (hipovolêmico ou séptico) gera uma acidose metabólica com ânion *gap* elevado, em que a patogênese é o acúmulo de ácidos orgânicos. Já a diarreia causa uma acidose metabólica hiperclorêmica, cuja patogênese é a perda de bicarbonato por meio dos fluidos intestinais. Essa combinação diagnóstica só pode ser realizada se a relação delta/delta é analisada; nesses casos, ela evidencia que a queda do bicarbonato é superior ao que seria justificável pela elevação no ânion *gap*, revelando, então, a existência de uma segunda fonte de redução de bicarbonato, como uma acidose metabólica hiperclorêmica por diarreia.

Quando a relação delta/delta é maior do que 2, há uma alcalose metabólica associada à acidose metabólica com

ânion *gap* elevado. Nesses casos, observa-se uma acentuada elevação do ânion *gap* para uma baixa redução do bicarbonato. Em outras palavras, a queda no bicarbonato aparenta ser bem menor do que a esperada para tamponar a grande quantidade de ácidos orgânicos existente. Sempre que existe uma elevação no ânion *gap* – ou acúmulo de ácidos orgânicos – a redução de bicarbonato é obrigatória. Por que então o valor mensurado do bicarbonato sérico não está tão baixo como seria esperado? Houve uma redução do bicarbonato de um valor mais elevado do que o normal. Para isso, têm-se os seguintes exemplos clínicos hipotéticos: paciente com vômitos incoercíveis que apresenta choque hipovolêmico; paciente idoso, com quadro inicial de vômitos, que desenvolve pneumonia aspirativa e choque séptico; e paciente em pós-operatório de cirurgia abdominal, utilizando aspiração por sonda nasogástrica há alguns dias, que evolui com choque séptico de foco abdominal por sofrimento de alça intestinal. Nessas situações, o quadro de choque (hipovolêmico ou séptico) gera uma acidose metabólica com ânion *gap* elevado, em que a patogênese é o acúmulo de ácidos orgânicos. Os vômitos (ou uso de sonda nasogástrica) causam uma alcalose metabólica devido à perda de ácido clorídrico através do suco gástrico. Essa combinação diagnóstica só pode ser realizada se a relação delta/delta é analisada. Ela evidencia que o bicarbonato do paciente não está tão baixo como deveria para a magnitude do acúmulo de ácidos, revelando, assim, uma alcalose metabólica anteriormente não identificada devido à acidose metabólica com ânion *gap* elevado.^{3,4,5}

Como calcular o bicarbonato corrigido?

Uma alternativa ao delta/delta é o cálculo do bicarbonato corrigido realizado por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Bicarbonato corrigido} = [HCO_3^-] \text{ do paciente} + \Delta AG$$

Os valores de referência do bicarbonato corrigido são semelhantes aos do bicarbonato (22 a 30 mEq/L). Se os valores de bicarbonato corrigido apresentarem-se dentro dessa faixa, não há outro distúrbio metabólico associado. Valores abaixo de 22 mEq/L indicam uma acidose metabólica hiperclorêmica; valores acima de 30 mEq/L, alcalose metabólica.

Nessa fórmula, está implícito o seguinte conceito: o delta AG (ou o aumento que houve no ânion *gap*) representa “bicarbonato em potencial”. O acúmulo de ácidos orgânicos gera uma redução no bicarbonato devido a reações químicas de tamponamento. É importante ressaltar que esse bicarbonato não é perdido. Se a doença de base é resolvida, ocorre conversão desses ácidos orgânicos em bicarbonato, normalizando o ânion *gap* e o bicarbonato séricos.

DIAGNÓSTICO

Para realizar avaliação inicial de um paciente com suspeita de acidose metabólica, deve-se considerar aspectos do história clínica, exame físico, avaliação bioquímica completa e gasometria arterial (Tab. 74.7).

O diagnóstico preciso dos distúrbios do equilíbrio acidobásico (DEABs) requer uma abordagem sistematizada (Quadro 74.5).

Para exemplificação, utiliza-se o caso clínico apresentado no início do capítulo.

(1º) Impressão clínica inicial

Nessa etapa, deve-se avaliar quais os possíveis DEABs que o paciente pode apresentar, considerando apenas aspectos clínicos, sem análise dos exames (Tab. 74.8).

(2º) Etapa de validação

Utiliza-se, nessa fase, a equação de Henderson-Hasselbach para verificar se o valor do pH apresentado no caso (7,22) é o esperado para os valores de bicarbonato (8) e PaCO₂ (20).

TABELA 74.7 Principais exames laboratoriais necessários para o diagnóstico do estado acidobásico e os valores de referência mais comuns

Exames	Valores de referência
pH	7,35-7,45
PaCO ₂	35-45 mmHg
[HCO ₃ ⁻]	22-28 mEq/L
[Cl ⁻]	95-105 mEq/L
Albumina	3,5-4,5 g/L

Esses exames proporcionam o diagnóstico do estado acidobásico, mas, para o diagnóstico etiológico, é necessário correlacionar os resultados com dados de história, exame físico e outros exames complementares. Os valores de referência apresentados, principalmente do bicarbonato e do cloro, estão sujeitos a variações, dependendo do método bioquímico utilizado.

QUADRO 74.5 Etapas da abordagem diagnóstica sistematizada dos DEABs

- Impressão clínica inicial
- Etapa de validação do pH, PaCO₂ e [HCO₃⁻]
- Determinação da existência de acidemia ou alcalemia
- Identificação do distúrbio primário: respiratório ou metabólico
- Avaliação da adequação da resposta secundária
- Cálculo do ânion *gap* sérico e correção do valor para a albumina
- Se o ânion *gap* estiver elevado, deve-se realizar o cálculo do delta/delta e do bicarbonato corrigido
- Conciliação do diagnóstico bioquímico com o diagnóstico clínico

TABELA 74.8 Possíveis DEABs e aspectos clínicos do paciente

Aspectos clínicos	Possíveis DEABs
Doença renal	Acidose metabólica hiperclorêmica Acidose metabólica com ânion <i>gap</i> elevado
Diarreia	Acidose metabólica hiperclorêmica
Febre, hipotensão, taquicardia	Acidose metabólica com ânion <i>gap</i> elevado
Taquipneia	Alcalose respiratória Hiperventilação compensatória

$$pH = 6,1 + \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PaCO_2} \Rightarrow 6,1 + \frac{[8]}{0,03 \times 20} = 7,22$$

Isso indica que os números fornecidos estão corretos. Embora essa etapa seja desnecessária na prática clínica diária, ela é bastante relevante para estudantes e professores que frequentemente lidam com casos inventados de distúrbios acidobásicos. Não raramente, questões são elaboradas às vésperas das provas sem o cuidado de se colocar o pH correspondente aos valores de bicarbonato e PaCO₂. A utilização da equação de Henderson-Hasselbach evitaria esse problema.

(3º) Determinação da existência de acidemia ou alcalemia (Tab. 74.9).

O paciente do caso clínico apresenta um pH de 7,22, indicando a existência de acidemia. Deve-se, portanto, investigar uma acidose, que pode ser metabólica, respiratória ou mista.

(4º) Identificação do distúrbio primário: metabólico ou respiratório?

O paciente apresenta reduções significativas nos valores de bicarbonato e PaCO₂. Para identificar o distúrbio primário, é necessário interpretar essas alterações conforme o quadro de pH do paciente. Deve-se considerar que o paciente evidencia acidemia, portanto investiga-se uma acidose. Analisam-se, então, as possibilidades para essas alterações a partir da Tabela 74.10.

Como o paciente apresenta um pH de acidemia e investiga-se uma acidose, o distúrbio primário é obrigatoriamente metabólico, uma vez que distúrbios respiratórios que causam redução na PaCO₂ são de alcalose e geram alcalemia. A redução na PaCO₂ desse paciente provavelmente representa a resposta secundária a essa acidose metabólica, embora a adequação dessa resposta precise ser analisada na próxima etapa.

TABELA 74.9 Acidemia versus alcalemia

pH	< 7,35	7,35-745	> 7,45
Interpretação	Acidemia	pH normal	Alcalemia
Possibilidades	Investigar uma acidose, que pode ser metabólica, respiratória ou mista	Duas possibilidades: - Ausência de distúrbio do equilíbrio acidobásico - Distúrbio misto	Investigar uma alcalose, que pode ser metabólica, respiratória ou mista

TABELA 74.10 Possibilidades diagnósticas para pacientes com valores baixos de bicarbonato e PaCO₂

Alteração	Possibilidades diagnósticas	pH
Valores de bicarbonato baixo	Distúrbio Primário de acidose metabólica	Acidemia
	Resposta secundária a uma alcalose respiratória	Alcalemia
Valores de PaCO ₂ baixos	Distúrbio Primário de alcalose respiratória	Alcalemia
	Resposta secundária a uma acidose metabólica	Acidemia

(5º) Avaliação da adequação da resposta secundária
Devido à acidose metabólica do paciente, utiliza-se a equação de Winter para avaliar a adequação da resposta secundária.

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = 1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2$$

De acordo com a equação de Winter, um paciente com acidose metabólica pode apresentar uma PaCO₂ das seguintes formas:

- Dentro da faixa calculada: a hiperventilação é adequada, portanto não há distúrbio respiratório.
- Abaixo da faixa calculada: a hiperventilação é mais intensa do que a esperada pelo grau de acidose metabólica, portanto o paciente apresenta uma alcalose respiratória primária associada (distúrbio misto).
- Acima da faixa calculada: a hiperventilação é menos intensa do que a esperada pelo grau de acidose me-

tabólica, portanto o paciente apresenta uma acidose respiratória primária associada (distúrbio misto).

Ao resolver a equação de Winter para um bicarbonato sérico de 8 mEq/L, obtém-se uma faixa de PaCO₂ esperada de 20 ± 2 mmHg (ou seja, entre 18 e 22). Como a PaCO₂ do paciente é igual a 20 mmHg, ou seja, está dentro da faixa prevista, é possível afirmar que não existe distúrbio respiratório associado. Seria, portanto, incorreto dizer que esse paciente apresenta uma alcalose respiratória compensatória, pois o sufixo “-ose” indica distúrbio. Para evitar confusões, esse termo não deve ser utilizado. Nesse caso, deve-se empregar o termo “hiperventilação compensatória”.

(6º) Cálculo do ânion gap e correção do valor para a albumina

$$\text{Ânion gap} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

Ao resolver a equação do ânion gap para os valores de sódio, cloro e bicarbonato fornecidos na questão ([Na⁺] 128 mEq/L; [Cl⁻] 102 mEq/L; [HCO₃⁻] 8 mEq/L), é obtido o valor 18 mEq/L.

$$\text{Ânion gap corrigido} = \text{Ânion gap mensurado} + [2,5 \times (4,0 - \text{albumina})]$$

Mas, como a albumina do paciente é de 3,0 g/dL, ao corrigir o ânion gap utilizando a fórmula de Figge, o resultado é de 20,5 mEq/L.

(7º) Delta/delta e bicarbonato corrigido

$$\frac{\text{Delta ânion gap}}{\text{Delta bicarbonato}} = \frac{\text{Ânion gap do paciente} - 12}{24 - \text{bicarbonato do paciente}}$$

O delta ânion gap é de 8,5 (20,5 – 12), e o delta bicarbonato é de 16 (24 – 8), o que resulta em uma relação delta/delta ≅ 0,5. Quando esta é inferior a 1, indica a existência de uma acidose metabólica hiperclorêmica associada à acidose metabólica com ânion gap elevado.

$$\text{Bicarbonato corrigido} = \text{bicarbonato mensurado} + \text{delta ânion gap}$$

O bicarbonato corrigido é de 16,5 (8 + 8,5). Quando este é inferior a 22 mEq/L, indica a existência de uma acidose metabólica hiperclorêmica associada à acidose metabólica com ânion gap elevado.

(8º) Conciliação do diagnóstico bioquímico com o diagnóstico clínico (Tab. 74.11)

TABELA 74.11 Diagnósticos bioquímicos e prováveis diagnósticos clínicos para acidose metabólica

Diagnósticos bioquímicos	Prováveis diagnósticos clínicos
Acidose metabólica com ânion <i>gap</i> elevado	Acidose láctica tipo A secundária ao quadro de choque. Pode haver também uma contribuição da uremia.
Acidose metabólica hiperclorêmica	Diarreia, possivelmente por <i>Clostridium difficile</i> , devido ao uso prévio de antibióticos. Pode haver também uma contribuição da doença renal.

TRATAMENTO

O tratamento da acidose metabólica depende de alguns fatores, como a duração, o mecanismo e a gravidade da doença (Fig. 74.2).

■ Acidose metabólica crônica

Pacientes com acidoses metabólicas crônicas, como as que se manifestam em casos de doença renal crônica e acidose tubular renal, devem ser tratados com agentes alcalinizantes para prevenir os efeitos maléficos da acidemia crônica. Os agentes alcalinizantes disponíveis

para utilização por via oral são citrato de sódio (solução de Shohl), citrato de potássio e bicarbonato de sódio. O objetivo, nesses casos, é fazer com que os valores de bicarbonato sejam restabelecidos para a faixa normal (≥ 22 mEq/L). É necessário monitorar a ocorrência de efeitos colaterais, como alcalose metabólica, hipocaliemia (bicarbonato ou citrato de sódio), hipercaliemia (citrato de potássio), hipertensão arterial e edema (bicarbonato ou citrato de sódio).

■ Acidose metabólica aguda

O tratamento de pacientes com acidose metabólica aguda depende dos valores do ânion *gap*, bem como da gravidade e da potencial reversibilidade da doença.

Ânion *gap* normal: nesses casos, existe um déficit real de bicarbonato. Portanto, a maioria dos pacientes deve realizar tratamento com agentes alcalinizantes, exceto em casos leves e autolimitados.

Ânion *gap* elevado: Nesses casos, não existe um déficit real de bicarbonato, pois a reação com ácidos orgânicos não causa perda irreversível de bicarbonato. Por exemplo, a reação de ácido láctico com bicarbonato de sódio gera lactato de sódio. Se a doença de base for corrigida (p. ex., correção de um quadro de choque com normalização da perfusão tecidual), o lactato de sódio é convertido de volta em bicarbonato. Por isso, em casos

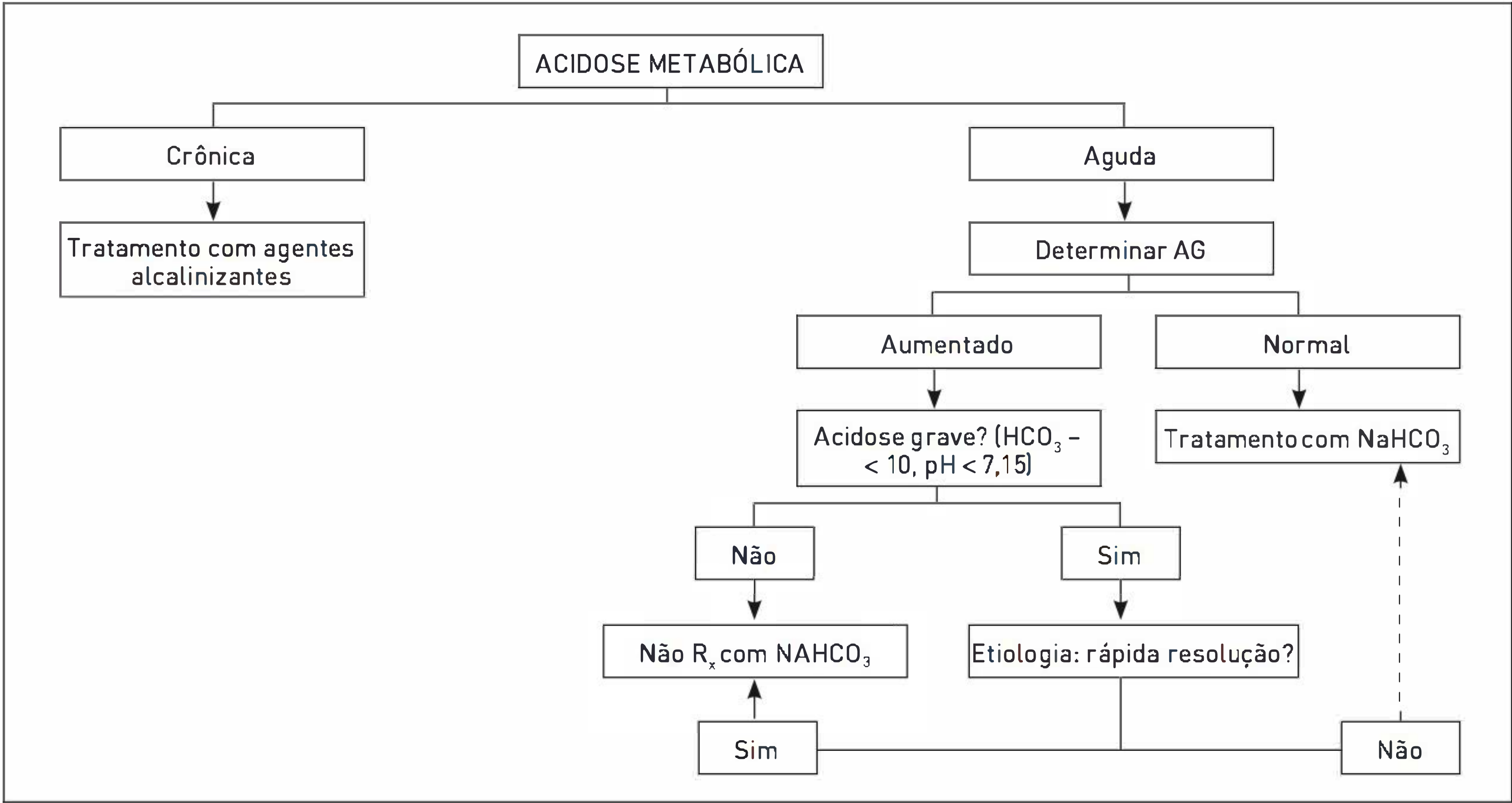


FIGURA 74.2 Fluxograma para utilização de bicarbonato na acidose metabólica.

de acidoses com ânion *gap* elevado, o foco deve ser a correção da doença de base. Mesmo casos mais graves, com pH inferior a 7,15, podem ser manejados sem administração de álcali quando a doença de base é de rápida resolução (p. ex., acidose láctica pós-convulsão, cetoacidose diabética). No entanto, quando a acidose orgânica é grave e a etiologia não sugere rápida resolução (p. ex., acidose láctica no choque séptico), pode-se utilizar bicarbonato de sódio, seguindo os princípios descritos no Quadro 74.6.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente apresenta pH de acidemia e quadro de acidose metabólica, distúrbio primário. Considerando-se que a queda na PaCO₂ desse paciente represente uma resposta adequada à acidose metabólica, pode-se também afirmar que ocorre uma hiperventilação compensatória. O ânion *gap* está elevado (~ 21) caracterizando uma acidose metabólica com ânion *gap* aumentado do tipo hiperclorêmica, conforme analisado anteriormente. O quadro é compatível com diarreia intensa apresentada pelo paciente.

QUADRO 74.6 Resumo das orientações para utilização de bicarbonato na acidose láctica

- Importante:** Primeiramente, é necessário instituir tratamento para doença de base e otimizar parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos. Deve-se administrar bicarbonato de sódio apenas se houver persistência de HCO₃ < 10 mEq/L e pH < 7,15.
- Objetivo: HCO₃ ≅ 10 mEq/L e pH entre 7,15 e 7,20
 - Fórmula: (Bicarbonato desejado – Bicarbonato encontrado) x 0,5 x peso em kg
 - Alternativa: 1 a 2 mEq/kg
 - O grau de diluição do bicarbonato de sódio depende do sódio sérico e da volemia do paciente:
 - Preferir soluções isotônicas de bicarbonato de sódio (Tab. 74.12)
 - Utilizar volumes menores e associar furosemida em casos de hipervolemia
 - Considerar diálise em vez de NaHCO₃ IV em pacientes com congestão e insuficiência renal
 - Velocidade de administração: varia de acordo com a gravidade da acidose e da volemia
 - Reavaliação laboratorial 30 minutos após infusão
 - Checagem (e correção se necessário) do cálcio ionizado
 - Adequação da ventilação para excretar sobrecarga de CO₂

TABELA 74.12 Sugestões de soluções isotônicas de bicarbonato de sódio

1 litro de água livre ^a	NaHCO ₃ 8,4% ^b			NaCl 20% ^c		[Na ⁺](mEq/L)
	Volume (mL)	HCO ₃ ⁻ (mEq)	Na ⁺ (mEq)	Volume (mL)	Na ⁺ (mEq)	
Solução 1	150	150	150	0	0	150
Solução 2	110	110	110	10	34	144
Solução 3	80	80	80	20	68	148
Solução 4	50	50	50	30	102	152
Solução 5	15	15	15	40	136	151

^a Água destilada ou soro glicosado a 5%.
^b A ampola de 10 mL de NaHCO₃ a 8,4% contém 1 mEq de NaHCO₃ por mL.
^c A ampola de 10 mL de NaCl a 20% contém 3,4 mEq de NaCl por mL.

REFERÊNCIAS

1. Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, Block CA, Remillard BD. Acid-base disturbances in the intensive care unit: metabolic acidosis. *Semin Dial.* 2006;19(6):492-5.

2. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p.578-647.

3. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care.* 2003;9(6):468-73.

4. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; c2012 [capturado em 5 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/>.

5. Rocha PN. Abordagem diagnóstica dos distúrbios do equilíbrio ácido-base. In: Cruz T, organizador. *Crises endócrinas e metabólicas.* Salvador: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2010. p. 177-86.

6. Rocha PN. Uso de bicarbonato de sódio na acidose metabólica do paciente gravemente enfermo. *J Bras Nefrol.* 2009;31(4):297-306.

7. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;338(1):26-34.

Alcaloses metabólicas

Carlos Perez Gomes

CASOS CLÍNICOS

A) Uma paciente do sexo feminino, 68 anos, está internada em enfermaria há três dias em pós-operatório de hemicolectomia esquerda por neoplasia de colo, mantida em dieta zero com cateter nasogástrico em sifonagem e hidratação parenteral. A paciente relata fraqueza muscular e câibras. Ao realizar exame, ela apresenta-se cooperativa, afebril, com pressão arterial de 96/60 mmHg, frequência cardíaca de 122 bpm, frequência respiratória de 13 rpm, corada, hipo-hidratada 2+/4+, anictérica, acianótica. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular audível bilateralmente sem ruídos adventícios. Abdome: discretamente doloroso à palpação profunda, sem visceromegalias, peristalse débil. A paciente não apresenta edemas. No hemograma, não são verificadas alterações. O eletrocardiograma evidencia ritmo sinusal, QT prolongado e onda U. A partir dos demais exames, são observados os resultados que constam na Tabela 75.1.

B) Um paciente do sexo masculino, 23 anos, procura atendimento ambulatorial relatando pressão alta. Ele afirma não apresentar outras comorbidades ou história familiar de hipertensão arterial sistêmica. Ao realizar exame, observa-se que o paciente está muito ansioso, cooperativo, afebril, com pressão arterial de 164/98 mmHg, frequência cardíaca de 88 bpm, frequência respiratória de 24 rpm, corado, hidratado, anictérico, acianótico. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Aparelho respiratório: murmúrio vesicular audível bilateralmente sem ruídos adventícios. Abdome: indolor, sem visceromegalias, peristáltico, sem sopros. Não são evidenciados edemas. Os pulsos periférico são isócronos e isóbaros. No mograma, não são verificadas alterações. Na urina tipo 1, não há proteinúria ou hematúria. A partir do eletrocardiograma, observa-se ritmo sinusal. Nos demais exames, são evidenciados os resultados apresentados na Tabela 75.2.

TABELA 75.1 Resultados dos demais exames do paciente mencionado no caso clínico A

Gasometria arterial		Bioquímica	
pH	7,50	Na	138 mEq/L
HCO ₃	34 mEq/L	K	2,6 mEq/L
pCO ₂	45 mmHg	Cl	83 mEq/L
SBE	+10,4 mEq/L	Cl	urina 06 mEq/L

pCO₂, pressão parcial de gás carbônico; HCO₃, ácido carbônico; SBE, *standand base excess*.

TABELA 75.2 Resultados dos demais exames do paciente mencionado no caso clínico B

Gasometria arterial		Bioquímica	
pH	7,50	Na	142 mEq/L
HCO ₃	30 mEq/L	K	2,8 mEq/L
pCO ₂	40 mmHg	Cl	88 mEq/L
SBE	+6,6 mEq/L	Cl	urina 42 mEq/L

SBE, *standand base excess*.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA INICIAL
POR MEIO DA GASOMETRIA ARTERIAL

Quando ocorre um distúrbio acidobásico, existem diversos tampões no organismo para reduzir a variação de pH no líquido extracelular (LEC), que deve ser mantida na faixa de 7,35 a 7,45. Um pH com valor inferior a 7,35 representa **acidemia**, e maior do que 7,45, **alcalemia**. Existem sistemas tampões de ação imediata presentes tanto no LEC (p. ex., bicarbonato e fosfato) quanto no líquido intracelular (LIC) (p. ex., proteínas). Além desses sistemas, dois órgãos são fundamentais na homeostase acidobásica: os pulmões (capazes de excreção de ácidos voláteis à base de carbono) e, mais tardiamente, os rins (que podem realizar excreção de ácidos não voláteis ou fixos e reabsorção de cerca de 99% do bicarbonato – HCO₃ filtrado). Na prática clínica, utiliza-se apenas o sistema tampão bicarbonato para os diagnósticos dos distúrbios acidobásicos. Com base na equação de Handerson-Hasselbach a seguir, o HCO₃ representa o componente metabólico (diminuição – acidose metabólica; aumento – alcalose metabólica), enquanto a pCO₂ representa o componente respiratório (diminuição – hipocapnia – alcalose respiratória; aumento – hipercapnia – acidose respiratória).

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2} \rightarrow \text{componente metabólico}$$

O exame padrão-ouro que possibilita a medição de pH, pCO₂ e HCO₃ é a gasometria arterial, em que o sangue é coletado com seringa heparinizada na artéria radial (após teste de Allen para verificar a patência da artéria ulnar) ou na artéria femoral.

O sangue deve ser imediatamente levado ao laboratório para análise.

Os resultados da gasometria arterial podem ser interpretados utilizando apenas três parâmetros: pH, HCO₃ e pCO₂ (Tab. 75.3).

- Etapa 1: Verificar o pH: acidemia ou alcalemia?
- Etapa 2: Diagnosticar o distúrbio primário por meio da equação de Handerson-Hasselbach.
- Etapa 3: Verificar, na Tabela 75.4, a faixa de resposta fisiológica ao distúrbio primário. Por questões físico-químicas e ação da enzima anidrase carbônica (p. ex., existente nas hemácias), toda alteração no HCO₃ causa modificação na pCO₂ e vice-versa. Por isso é necessário calcular a faixa esperada de resposta fisiológica para verificar se só existe um distúrbio (simples) ou se há outro associado (misto ou duplo). Dessa forma, se a outra variável estiver dentro da faixa, tem-se apenas um **distúrbio simples**; se estiver fora da faixa, um **distúrbio misto ou duplo**.

TABELA 75.3 Valores de referência da gasometria

Parâmetro	Sangue arterial	Unidade
pH	7,40 [7,36-7,44]	–
pCO ₂	40 [35-45]	mmHg
HCO ₃ ⁻ atual	24 [22-26]	mmol/L ou mEq/L
BB (<i>buffer base</i>)	42 [38-46]	mmol/L ou mEq/L
BE (<i>base excess</i>)	Zero [-3 a +3]	mmol/L ou mEq/L
SBE (<i>standard BE</i>)	Zero [-5 a +5]	mmol/L ou mEq/L
CO ₂ t	26 [24-28]	mmol/L ou mEq/L

DEFINIÇÃO

A **alcalose metabólica** é uma condição clínica caracterizada por aumento primário da concentração de HCO₃, elevando também o pH e a pCO₂ (Tab. 75.5).

EPIDEMIOLOGIA

A alcalose metabólica é um distúrbio acidobásico pouco frequente, mas que ocorre em pacientes que utilizam diuréticos e naqueles com doenças que estimulam a secreção de aldosterona, como os indivíduos com hiperaldosteronismo primário.

SINAIS E SINTOMAS

As principais manifestações clínicas e laboratoriais em um paciente com alcalose metabólica estão resumidas no Quadro 75.1.

PATOGÊNESE/ETIOLOGIA

Inicialmente, existe a fase de **geração da alcalose metabólica**, que pode ocorrer por sobrecarga de bicarbonato, perda de hidrogênio (renal, como no hiperaldosteronismo primário, ou extrarrenal, como na drenagem nasogástrica) ou perda de líquidos ricos em cloro. A alcalose persistirá se os rins não excretarem o excesso de bicarbonato do LEC, caracterizando, então, a fase de **manutenção da alcalose metabólica**, que pode ocorrer por depleção do LEC (causa de hiperaldosteronismo secundário), hipopotassemia (aumento da excreção renal de H⁺) e até mesmo hipercapnia (1-4). No Quadro 75.2, há um resumo das principais etiologias das alcaloses metabólicas de acordo com suas fisiopatogenias.

TABELA 75.4 Faixas de resposta fisiológica aos distúrbios primários

Distúrbio primário	Evento inicial	Resposta fisiológica
Acidose metabólica	↓ 1 mmol HCO ₃	↓ 1-1,5 mmHg pCO ₂
Alcalose metabólica	↑ 1 mmol HCO ₃	↑ 0,25-1 mmHg pCO ₂
Acidose respiratória aguda	↑ 10 mmHg pCO ₂	↑ 1 mmol HCO ₃
Acidose respiratória crônica	↑ 10 mmHg pCO ₂	↑ 4 mmol HCO ₃
Alcalose respiratória aguda	↓ 10 mmHg pCO ₂	↓ 1-3 mmol HCO ₃
Alcalose respiratória crônica	↓ 10 mmHg pCO ₂	↓ 3-5 mmol HCO ₃

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para um paciente com alcalose metabólica, utiliza-se a dosagem do ânion cloro em amostra de urina (ou em urina de 24 horas) para realização de diagnóstico diferencial. O cátion sódio não é utilizado por conter excreção urinária elevada associada à bicarbonatúria (2,3,4). O nível de cloro urinário baixo (< 10 mEq/L) sugere alta reabsorção renal geralmente associada à depleção de LEC, enquanto o nível elevado (> 20 mEq/L) indica a inexistência de depleção do LEC (5-7). As alcaloses metabólicas são, então, classificadas em cloreto-sensível (responsiva à administração de soro fisiológico) e cloreto-resistente (não responsiva à administração de soro fisiológico), facilitando o diagnóstico diferencial, conforme a Figura 75.1.

TRATAMENTO

Em pacientes com **alcaloses metabólicas cloreto-sensíveis**, o tratamento se baseia na administração de líquidos para correção da depleção do LEC, especialmente com soro fisiológico, permitindo, assim, tanto a inibição do estímulo para o hiperaldosteronismo secundário quanto a reposição de cloro. Caso haja hipopotassemia, é fundamental a reposição de potássio para facilitar a excreção renal de bicarbonato. Em casos de perdas gástricas, estão indicados os bloqueadores de bombas de prótons (tipo omeprazol). Em indivíduos com **alcaloses metabólicas cloreto-resistentes**, caso haja excesso de mineralocorticoides, o tratamento é dirigido para a doença de base (como cirurgia no adenoma produtor de glândula suprarrenal). Podem ser utilizados diuréticos antagonistas da aldosterona e poupadores de potássio (p. ex., espironolactona e eplerenona), inibidores da anidrase carbônica que aumentam a bicarbonatúria (p. ex., acetazolamida) e, em tubulopatias específicas (como a síndrome de Bartter), anti-inflamatórios não esteroides 1,8,9).

Em **alcaloses metabólicas graves (pH > 7,55)** não responsivas às medidas anteriormente citadas ou associadas a arritmias cardíacas e manifestações neurológicas,

TABELA 75.5 Características da alcalose metabólica

pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Distúrbio primário
↑	↑	↑	Alcalose metabólica

está indicada a reposição parenteral de ácido clorídrico (HCl–0,1 a 0,2 N) ou de cloreto de amônio (NH₄Cl) –não disponíveis no Brasil – e até mesmo a realização de diálise (hemodiálise com baixa concentração de bicarbonato no banho ou diálise peritoneal com banho de soro fisiológico e reposição eletrolítica parenteral).

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) Análise dos resultados da gasometria

- Etapa 1: pH de 7,50 (> 7,45), evidenciando alcalemia.
- Etapa 2: O distúrbio primário é metabólico, pois o HCO₃ está elevado.
- Etapa 3: Analisando-se a Tabela 75.1, quando o distúrbio primário é alcalose metabólica, para cada 1 mmol de HCO₃ que aumenta, a pCO₂ deveria subir de 0,25 para

QUADRO 75.1 Manifestações clínicas e laboratoriais das alcaloses metabólicas

- Neuromusculares**
- Fraqueza, câibras, letargia, confusão mental, coma
- Cardiovasculares**
- Arritmias, ECG com prolongamento de QT e ondas U
 - Diminuição da oferta de O₂ aos tecidos
- Metabólicas**
- Hipopotassemia
 - Diminuição do cálcio ionizado (tetania com pH > 7,60)
 - Hipercapnia
 - Aumento da produção de lactato (aumento do ânion gap)

QUADRO 75.2 Principais etiologias das alcaloses metabólicas

Sobrecarga de bicarbonato exógeno Administração de HCO ₃ ou citrato Síndrome leite-álcali
Diminuição do LEC (com hiperaldosteronismo secundário) Perdas gastrintestinais (p. ex., vômitos, cloridorreia, adenoma viloso, fibrose cística, etc.) Perdas renais (p. ex., diuréticos, estado pós-hipercapnia, hipercalcemia, hipopotassemia, ânions não absorvíveis como penicilinas, síndromes de Bartter e Gitelman)
Aumento do LEC (com hiperaldosteronismo primário) Hiperaldosteronismo primário Deficiências enzimáticas (11β ou 17Q-hidroxilases) Hiper-cortisolismo (síndrome de Cushing) Hiper-reninismo (estenose de artéria renal, tumor secretor de renina) Síndrome de Liddle
Miscelânea Uso de licorice, realimentação pós-jejum prolongado, pós-tratamento de acidoses orgânicas (acidoses lácticas e cetoacidoses), transfusão maciça.

1 mmHg. Assim, nessa paciente, em que o HCO₃ aumentou 10 mmol/L (de 24 para 34 mmol/L), a faixa esperada de pCO₂ seria de 42,5 a 50 mmHg, e, como a pCO₂ da paciente está dentro da faixa, não há distúrbio misto ou duplo. (Obs.: Se estivesse abaixo da faixa, verificar-se-ia

alcalose respiratória associada e, se estivesse acima da faixa, acidose respiratória associada.)

Portanto, o diagnóstico gasométrico é de alcalose metabólica (distúrbio simples).

A paciente apresenta distúrbio simples – alcalose metabólica – com redução de cloro urinário, caracterizando uma alcalose metabólica cloreto-sensível (perda de H⁺ e cloro pela drenagem nasogástrica), associada à depleção do LEC (hipotensão arterial), inclusive com manifestações clínicas e elétricas pela hipopotassemia/alcalemia. O tratamento consiste em reposição com soro fisiológico e cloreto de potássio, havendo total recuperação do quadro.

B) Análise dos resultados da gasometria

Etapa 1: pH de 7,50 (> 7,45), evidenciando alcalemia.
Etapa 2: O distúrbio primário é metabólico, pois o HCO₃ está elevado.

Etapa 3: Analisando-se a tabela, quando o distúrbio primário é alcalose metabólica, para cada 1 mmol de HCO₃ que aumenta, a pCO₂ deveria subir de 0,25 para 1 mmHg. Assim, nesse paciente, em que o HCO₃ aumentou 6 mmol/L (de 24 para 30 mmol/L), a faixa esperada de pCO₂ seria de 41,5 a 46 mmHg, e, como a pCO₂ do paciente está fora dessa faixa (abaixo – hipocapnia relativa), existe um segundo distúrbio – alcalose respiratória associada (há distúrbio misto ou duplo).

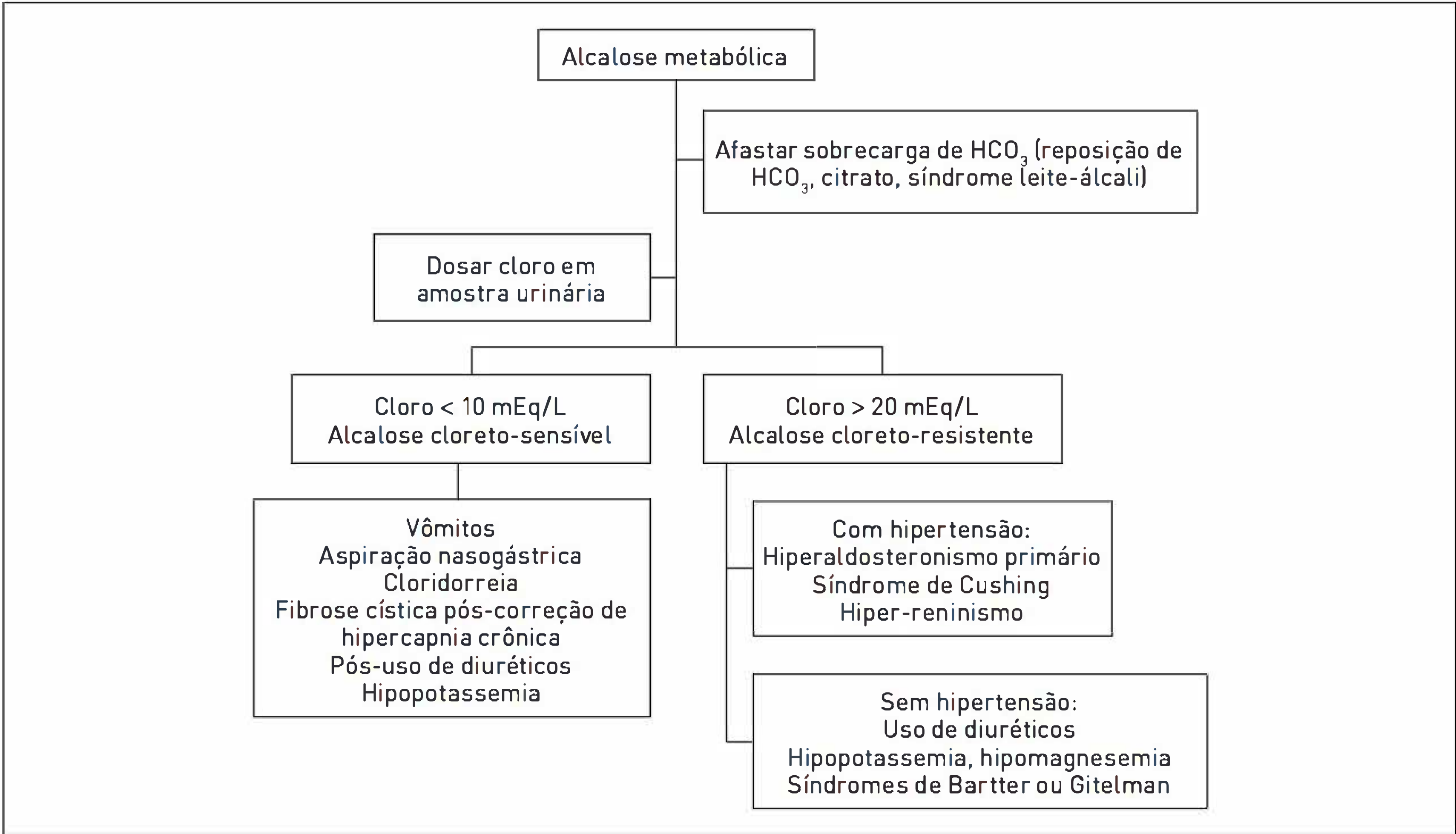


FIGURA 75.1
Algoritmo da alcalose metabólica.

Portanto, o diagnóstico gasométrico é de alcalose metabólica associada à alcalose respiratória (distúrbio duplo ou misto).

Deve-se notar que em ambos os casos de alcalose metabólica o *standard base excess*, ou excesso de base padrão (SBE), cujo valor normal varia de -5 a $+5$ mmol/L, está mais positivo, caracterizando excesso de base no LEC.

O paciente apresenta distúrbio duplo ou misto – alcalose metabólica associada à alcalose respiratória. A alcalose respiratória pode ocorrer devido ao quadro de ansiedade – hiperventilação. A alcalose metabólica com cloro urinário elevado caracteriza uma alcalose metabólica cloreto-resistente, associada a um quadro de hipertensão arterial em jovem sem história familiar da doença (provável hipertensão secundária) e hipopotassemia. Na investigação subsequente, diagnostica-se hiperaldosteronismo primário (aldosterona sérica e relação aldosterona/atividade de renina plasmática elevados), com tomografia computadorizada evidenciando adenoma de glândula suprarrenal direita. O tratamento consiste inicialmente na administração de espironolactona e losartano para controle pressórico e melhora da alcalemia e hipopotassemia até a realização de cirurgia (suprarrenalectomia direita), com total recuperação do quadro.

LEITURAS RECOMENDADAS

DuBose TD Jr. Metabolic alkalosis. In: Greenberger A, editor. *Primer on kidney diseases*. 5th ed. Philadelphia: National Kidney Foundation; 2009. p. 84-90.

Gomes CP, Gordan PA. Avaliação laboratorial dos distúrbios ácido-básicos: o que é preciso saber na prática diária? In: Kirsztajn GM, organizador. *Diagnóstico laboratorial em nefrologia*. São Paulo: Sarvier; 2010. p. 91-102.

Hamm L. Mixed acid-base disorders. In: Kokko JP, Tannen KL, editors. *Fluids and electrolytes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 343-57.

Hasselbach KA, Lundsgaard C. Elektrometrische reaktionsbestimmung des blutes bei körpertemperatur. *Biochem Z*. 1912;38:77-91.

Henderson LJ. Das Gleichgewicht zwischen Säuren und Basen in tierischen Organismus. *Ergebn Physiol*. 1909 8:254-325.

Kaehny WD. The patient with abnormal venous serum bicarbonate or arterial blood pH, PCO₂, and bicarbonate. In: Schrier RW. *Manual of nephrology*. 4th ed. Boston: Little Brown; 1994. p. 55-67

Kraut JA, Madias NE. Serum anion-gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):162-74.

Riella MC, editor. *Metabolismo ácido básico em princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 168-93.

Williams AJ. Arterial blood gases and acid-balance. *BMJ*. 1998;317:1213-16

Hiponatremia

Paulo N. Rocha

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 60 anos, branca, com diagnóstico recente de glioblastoma multiforme, realiza tratamento com temozolomida. Ela apresenta-se ao consultório do oncologista com queixa de sonolência. Os exames laboratoriais de controle estão todos normais, exceto por sódio de 115 mEq/L [VR: 135 a 145 mEq/L]. A paciente relata três internações hospitalares nos últimos dois meses para correção de hiponatremia. Ela é encaminhada para nova internação, e solicita-se consulta com nefrologista. A paciente estava utilizando escitalopram há cerca de um mês, pois o quadro de sonolência foi interpretado como manifestação de depressão. Ela afirma não usar diuréticos ou outras medicações.

Ao realizar exame, ela apresenta-se afebril, com pressão arterial de 120/80 mmHg e frequência cardíaca de 80 bpm, sem alterações posturais, com peso de 50 kg. O exame segmentar é completamente normal, exceto pela presença de sonolência. Não há edema. A investigação laboratorial evidencia glicemia, perfil lipídico, proteínas totais e frações, função renal, suprarrenal e tireoidiana normais. A osmolaridade urinária é de 600 mOsm/L, e o sódio urinário, de 80 mmol/L.

DEFINIÇÃO

A hiponatremia pode ser definida como uma concentração de sódio sérico $[Na^+]$ abaixo do limite da normalidade. Na maioria dos laboratórios, o valor corresponde a $[Na^+]$ inferior a 135 mEq/L. Recentemente, um estudo canadense envolvendo mais de 53 mil pacientes definiu hiponatremia como $[Na^+]$ menor que 138 mEq/L. Nesse estudo, os autores modificaram os valores de normalidade do sódio sérico para 138 a 142 mEq/L, por observarem que pacientes com níveis de sódio abaixo ou acima desses valores apresentavam um aumento significativo na mortalidade. Embora a maioria dos autores continue determinando hiponatremia como $[Na^+]$ menor que 135 mEq/L, esse estudo evidencia a necessidade de uma discussão sobre esses valores de referência.¹⁻⁴

EPIDEMIOLOGIA

A hiponatremia é o distúrbio hidreletrolítico de ocorrência mais comum em pacientes hospitalizados. Em estudo

recente realizado em dois hospitais de Boston, com cerca de 100 mil pacientes adultos hospitalizados entre 2000 e 2003, Waikar e colaboradores² observaram uma prevalência de hiponatremia de 14,5%; quando a natremia foi corrigida para a concentração sérica de glicose, a prevalência ficou entre 11,8 e 12,8%, dependendo da fórmula utilizada. Em 2010, Funk e colaboradores³ avaliaram cerca de 150 mil pacientes internados em 77 unidades de terapia intensiva (UTI) da Áustria e identificaram hiponatremia, no momento da admissão, em 17,7% desses pacientes.

A hiponatremia é um importante fator prognóstico e tem sido associada a aumento no tempo de permanência hospitalar, necessidade de internamento em UTI, custo da hospitalização e mortalidade. Em pacientes com cirrose avançada, em lista de espera para transplante hepático, a prevalência de hiponatremia pode superar 30%. Nesses pacientes, foi evidenciado que a utilização do sódio sérico para ajustar o escore de MELD $\{MELDNa = MELD - Na - [0,025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140\}$ melhora a capacidade deste para prever mortalidade e consequentemente aperfeiçoa os critérios de alocação para o transplante.

PATOGÊNESE

Do ponto de vista matemático, a concentração sérica de sódio é uma fração, expressa em miliequivalentes de sódio por litro de água.

$$[Na^+] = \frac{\text{miliequivalentes de sódio}}{\text{litro de água}}$$

Como toda fração, o resultado pode ser alterado por modificações no numerador (sódio corporal total) ou no denominador (água plasmática na qual o sódio está diluído). Dessa forma, a hiponatremia pode ser o resultado de qualquer uma das situações citadas na Tabela 76.1.

A partir dessas situações é possível perceber que, exceto em casos de hipovolemia, a hiponatremia é causada por um aumento na quantidade de água plasmática (denominador), e não por uma redução do sódio corporal total (numerador). Observando mais cuidadosamente, nota-se que, mesmo em casos de hiponatremia hipovolêmica, há um excesso de água relativo à quantidade de sódio. **Conclui-se, então, que a hiponatremia deve ser compreendida mais como um excesso de água do que como um déficit de sódio.**

Os conceitos básicos relativos a concentração de sódio são vistos no Quadro 76.1.

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas variam muito conforme a velocidade de instalação e a gravidade da hiponatremia. Hiponatremias agudas e graves geralmente são sintomáticas, podendo causar sonolência, coma, crises convulsivas e edema cerebral.

Qual a resposta fisiológica do organismo a um excesso de água?

O excesso de água no organismo causa a diluição do sódio sérico e a hiponatremia. Como a concentração sérica de sódio é o principal determinante da osmolaridade sérica (ver abaixo), a hiponatremia ocorre concomitantemente a hipo-osmolaridade.

$$\text{Osmolaridade sérica calculada} = 2 \times [Na^+] \text{ (mEq/L)} + \frac{\text{Glicose (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{Ureia (mg/dL)}}{6}$$

Em um exemplo em que [Na⁺] é de 140 mEq/L, glicose de 90 mg/dL e ureia de 30 mg/dL, a osmolaridade sérica calculada é de 290 mOsm/L. Nesse caso, a concentração sérica de sódio contribui com 280 mOsm/L, enquanto a soma de glicose e ureia com apenas 10 mOsm/L.

TABELA 76.1 Situações que podem causar hiponatremia

Volume do LEC (volemia)	Sódio corporal total	Água corporal total
Reduzido	↓↓	↓
Normal	Normal	Normal
Aumentado	↑	↑↑

LEC, líquido extracelular.

QUADRO 76.1 Conceitos básicos

- Por ser o principal cátion do líquido extracelular, o conteúdo corporal total de sódio é o principal determinante da volemia. Em situações de hipovolemia, o organismo conserva sódio. Na euvolemia, a excreção de sódio iguala-se à ingesta. Em casos de hipervolemia verdadeira,* o organismo excreta sódio.
- A concentração sérica de sódio que se mede nos pacientes, no entanto, não está relacionada com a volemia. Pode haver hiponatremia em situações de hipovolemia, euvolemia ou hipervolemia.
- A concentração sérica de sódio é influenciada pela água corporal total; por isso, em casos de hiponatremias, há sempre um excesso de água relativo ao conteúdo de sódio.

* Um exemplo de hipervolemia verdadeira é a administração de soro fisiológico a um paciente previamente euvolêmico. Na prática clínica, a maioria dos casos de hipervolemia é “relativa” e não está associada à excreção aumentada de sódio, mas sim à retenção. Isso ocorre devido ao fato de que na maioria das síndromes edematosas, apesar do aumento no volume do líquido extracelular, existe uma redução no volume intravascular efetivo (VIVE). O VIVE é a porção do líquido extracelular que se encontra no leito arterial, perfundindo os barorreceptores.⁵⁻⁸ Como a conservação de sódio é uma resposta do organismo deflagrada por barorreceptores, deve-se considerar o VIVE, e não o volume do LEC.

Em pacientes com hipo-osmolaridade, o estímulo da sede e a secreção de ADH são cessados. Sem ADH, os túbulos coletores ficam impermeáveis à água, causando uma grande quantidade de excreção de urina diluída. O excesso de água é eliminado.

O metabolismo da água (osmorregulação) em relação ao metabolismo do sódio (regulação de volume) pode ser visto na Tabela 76.2.

Qual a capacidade dos rins de excretar água?

Havendo uma ingestão adequada de solutos, um adulto necessita excretar de 600 a 900 mOsm/L de sais de sódio, potássio e ureia. Considerando uma ingestão de água suficiente para inibir completamente a secreção de ADH, o nível da osmolaridade urinária pode reduzir para até 50 mOsm/L. Um indivíduo que precisa excretar 800 mOsm de soluto na urina com esse grau de diluição consegue

TABELA 76.2 Metabolismo da água (osmorregulação) versus metabolismo do sódio (regulação de volume)

	Metabolismo da água	Metabolismo do sódio
Manifestações	Osmolaridade	VIVE
Sensores	Osmorreceptores	Barorreceptores
Efetores	Sede, ADH	PNA, SRAA, Catecolaminas, ADH
Resposta	Excreção ou retenção de água	Excreção ou retenção de sódio, modificações no débito cardíaco e no tônus vascular
Marcador	Sódio sérico	Sódio urinário

PNA, peptídeo natriurético atrial; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona.

atingir esse valor em 16 L de urina ($800 \div 50$). Portanto, mantida a capacidade renal de excretar água, um indivíduo deve ingerir mais de 16 L de água para desenvolver hiponatremia.

Por que, então, os rins dos pacientes hiponatrêmicos não excretam o excesso de água?

Secreção não osmótica de vasopressina. Quando a vasopressina (ADH), também denominado hormônio antidiurético, liga-se aos seus receptores nos túbulos coletores (V2), ocorre síntese e fosforilação de aquaporinas, proteínas capazes de inserir poros na membrana plasmática da célula tubular, tornando-a permeável à água. Nessa situação, há reabsorção de água dos túbulos coletores em direção ao interstício medular, concentrando a urina.

O ADH é tipicamente secretado em resposta a um déficit de água e hiperosmolaridade (Quadro 76.2) para promover retenção da água ingerida e correção do déficit. No entanto, existem outros estímulos para a secreção. Entre eles, o mais comum é a redução do volume intravascular efetivo (VIVE) por estímulo barorreceptor. Esse é o fator operante em casos de hiponatremia hipovolêmica e hiponatremia “hipervolêmica”, pois nesses estados edematosos, também há redução do VIVE e hipoperfusão de barorreceptores. A secreção de ADH também pode ocorrer em resposta à dor e às náuseas, manifestações muito comuns em pacientes no período pós-operatório. Já alguns medicamentos e tumores podem causar uma secreção inapropriada de ADH (SIADH).

Do ponto de vista prático, não se mede o ADH sérico, mas se infere a sua existência a partir da avaliação da urina. Uma urina concentrada (densidade urinária > 1.005 e osmolaridade urinária $> 100 \text{ mOsm/kg}$) sugere a presença de ADH.

Redução na taxa de filtração glomerular. Pacientes com lesão aguda renal ou doença renal crônica apresentam uma redução global na capacidade de excretar água e solutos e podem desenvolver hiponatremia se houver ingestão de grandes quantidades de líquido hipotônico.

Mutações no receptor V2. Esse quadro clínico é idêntico ao da SIADH, de hiponatremia hipotônica eu-volêmica com urina concentrada, mas os níveis séricos de ADH estão indetectáveis. Esses pacientes apresentam receptores V2 mutantes, constitutivamente ativos. Essa condição é também conhecida como síndrome nefrogênica da antidiurese inapropriada.

Situação particular: baixa ingesta de solutos

Para exemplificação, pode-se considerar o caso de um indivíduo que passa o dia inteiro apenas bebendo cerveja. A cerveja contém quantidades baixíssimas de sal, potássio e proteínas. Por conter glicose, essa bebida não apenas reduz a fome, mas também minimiza o catabolismo

QUADRO 76.2 Estímulos relacionados à secreção de ADH

- Secreção osmótica de ADH:** em pacientes com desidratação, ocorre um aumento nos valores da osmolaridade sérica identificados por meio dos **osmorreceptores**. Estes deflagram duas respostas que visam à correção desse déficit: sede e secreção de ADH para que a água ingerida seja retida.
- Secreção não osmótica de ADH por estímulo volêmico:** em pacientes em que ocorre redução do volume intravascular efetivo, os **barorreceptores** arteriais são ativados e deflagram ativação de diversos sistemas neuro-hormonais, proporcionando a correção da volemia e a manutenção da perfusão tecidual. O ADH também faz parte dessa resposta. Quando o paciente com redução do VIVE ingere (ou recebe por via intravenosa) líquidos hipotônicos, a volemia não é restaurada, o ADH permanece elevado, o líquido ingerido não é excretado, e o paciente desenvolve hiponatremia. Se a volemia for restaurada, os níveis de ADH diminuem, o excesso de água que estava causando a hiponatremia é excretado e o sódio sérico, normalizado.
- Secreção inapropriada de ADH (SIADH):** a SIADH é caracterizada por secreção de ADH sem que haja um estímulo fisiológico (p. ex., hiperosmolaridade, redução no VIVE) que a justifique. A ingestão de líquidos hipotônicos causa hiponatremia.

proteico. Nesse caso, possivelmente a produção de solutos é muito reduzida para serem excretados, por exemplo, 250 mOsm. Mesmo com a urina maximamente diluída (osmolaridade urinária de 50 mOsm/L), a capacidade de excreção de água livre diminui para 5 L ($250 \div 50$). Se houver ingestão de mais de 5 L de líquidos, o indivíduo pode desenvolver hiponatremia.

Essa situação, conhecida como potomania do bebedor de cerveja, ilustra como uma baixa ingestão de solutos pode reduzir a capacidade de excreção de água livre e favorecer o desenvolvimento de hiponatremia. A situação é particular, pois a urina diluída sugere que a capacidade renal de excretar água está normal. Embora a potomania do bebedor de cerveja seja relativamente rara, ela é ilustrativa de outras situações clínicas bem mais comuns em que ocorre fenômeno semelhante: idosos que se alimentam à base de chás e torradas (*tea and toast disease*) e pacientes em enfermarias ou UTIs submetidos à dieta zero ou baixa ingestão de solutos, mas que recebem infusões de soluções hipotônicas.

Pode haver hiponatremia mesmo que a capacidade renal de excretar água seja mantida?

Se a ingestão de água for superior à capacidade renal de excreção, o indivíduo desenvolve hiponatremia. Nessas situações, a urina está diluída, indicando que os rins estão tentando excretar o excesso de água. Como citado anteriormente, se a ingestão de solutos é normal, o indivíduo tem que ingerir mais de 10 L de água para desenvolver hiponatremia. Isso pode ocorrer em pacientes psiquiátricos, com polidipsia psicogênica. Às vezes, ingestões muito rápidas de quantidades não tão grandes de água podem causar hiponatremia. Santos-Soares e colaboradores⁵ relataram o caso de um homem de 34 anos, previamente hígido, que se apresentou à emergência com crises convulsivas e $[Na^+]$ de 123 mEq/L, após ingerir cerca de 8 L de água. Esse indivíduo estava jogando dominó em uma roda de amigos, e a aposta era que, quem perdesse uma rodada, teria que beber um copo de água (aproximadamente 200 mL). Esse rapaz perdeu uma rodada após a outra e acabou ingerindo cerca de 40 copos de água em um curto espaço de tempo.

Outras situações análogas são os afogamentos em água doce e as cirurgias endoscópicas, como a histeroscopia e a ressecção transuretral da próstata, em que pode haver absorção rápida de grande quantidade da água contida nas soluções de irrigação.

Nesses casos, cessando a ingestão excessiva de água, os rins excretam o excesso, e o $[Na^+]$ sérico é normalizado. No entanto, em casos de hiponatremia grave sintomática, o tratamento com solução salina hipertônica é indicado para reduzir o edema cerebral.

ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Em pacientes com hiponatremia, deve-se primeiramente descartar a possibilidade de uma pseudo-hiponatremia. Em casos de hiponatremia verdadeira, a osmolaridade sérica é sempre baixa. Se houver hiponatremia com osmolaridade sérica normal ou elevada, o diagnóstico é de uma pseudo-hiponatremia. Essas situações não representam distúrbios no metabolismo da água e não requerem medidas direcionadas para a correção do sódio sérico.

Pseudo-hiponatremia com osmolaridade sérica elevada

A manifestação mais clássica é a hiperglicemia, mas pode ocorrer também durante a administração de contraste iodado hiperosmolar. Nesse caso, há saída de água do líquido intracelular (LIC) para o líquido extracelular (LEC), procurando equilibrar a osmolaridade entre os dois espaços. Essa entrada de água no LEC dilui o sódio sérico. Com a correção da glicemia, os níveis de sódio sérico são normalizados sem que nenhuma outra medida seja necessária.

A fórmula a seguir pode ser utilizada para estimar os níveis de sódio sérico corrigido em um paciente com hiperglicemia.

$$\text{Sódio corrigido} = \text{sódio medido} + [1,6 \times (\text{glicose} \div 100)]$$

Pseudo-hiponatremia com osmolaridade sérica normal

Essa situação é classicamente relatada em casos de hiperproteinemias (p. ex., mieloma múltiplo) e dislipidemias graves (p. ex., hipertrigliceridemias) quando a fração aquosa do plasma está reduzida devido ao excesso de proteínas ou lipídeos. Esse fenômeno ocorria mais frequentemente quando o sódio sérico era medido por meio da técnica de fotometria de chama, mas tornou-se mais raro com os novos analisadores.

Como a avaliação da osmolaridade sérica não é realizada em diversos hospitais e laboratórios (e, quando realizada, o resultado pode demorar muito), na prática, é bastante comum descartar o diagnóstico de uma pseudo-hiponatremia com base em dados clínicos e dosando glicose, proteínas totais e frações, e perfil lipídico.

Descartada a possibilidade de diagnóstico de pseudo-hiponatremias, a próxima etapa é realizar uma avaliação da volemia. Diferentemente da osmolaridade plasmática, não há um exame laboratorial que evidencie o estado volêmico do paciente. A avaliação da volemia tem como base dados clínicos de anamnese e exame físico, bem como alguns exames laboratoriais. Para pacientes internados em UTIs, a avaliação clínica da volemia é ainda mais

difícil, sendo necessárias medidas de pré-carga, débito cardíaco ou perfusão tecidual.

Hipovolemia: história que sugira baixa ingestão e/ou perdas (cutânea, gastrointestinal ou renal) excessivas, taquicardia e/ou hipotensão (sejam espontâneas ou com manobra postural). O sódio urinário está baixo e a osmolaridade urinária alta, indicando a retenção hidrossalina em resposta à hipovolemia verdadeira.

Hipervolemia: história e exame físico que sugiram uma síndrome edematosa, como ICC, cirrose ou síndrome nefrótica. Cada uma dessas síndromes apresenta sinais específicos ao exame físico, mas edema e ganho de peso ocorrem frequentemente em todas. Do mesmo modo, o sódio urinário está baixo e a osmolaridade urinária alta, mas essa retenção hidrossalina ocorre em resposta à hipovolemia relativa (redução no VIVE).

Euvolemia: não há dados de histórico e exame físico que sugiram hipo ou hipervolemia. Nesse grupo, tem-se a potomania do bebedor de cerveja (pois a ingestão excessiva de água pura não altera a volemia), alterações endócrinas (hipotireoidismo, insuficiência adrenal primária, hipo-

QUADRO 76.3 Principais causas e critérios diagnósticos de SIADH

Principais causas

- Neoplasias: ADH secretado no contexto de síndrome paraneoplásica
- Doenças pulmonares: não apenas câncer de pulmão, mas pneumonias e até mesmo ventilação mecânica com PEEP.
- Distúrbios do SNC: neoplasias, AVC, hemorragia subaracnóide, neurocirurgia. Nesse caso, deve-se realizar o diagnóstico diferencial com a síndrome cerebral perdedora de sal. A única diferença clínica é a volemia, que está normal na SIADH e reduzida na síndrome cerebral perdedora de sal. Sabendo da dificuldade de estabelecer um diagnóstico preciso de volemia em casos de paciente neurocirúrgico, a diferenciação entre essas duas síndromes pode ser bastante difícil na prática.
- Drogas: antidepressivos, opioides, anticonvulsivantes, ciclofosfamida.

Critérios diagnósticos

- Hiponatremia hipotônica (osmolaridade sérica baixa).
- Osmolaridade urinária > 100 mOsm/L (em geral > 300 mOsm/L), sugerindo presença de ADH. A osmolaridade urinária deve ser fixa, ou seja, não deve reduzir com administração de cloreto de sódio.
- Sódio urinário > 40 mEq/L, indicando inexistência de estímulo volêmico para secreção de ADH. O paciente deve estar euvolêmico e sem edema.
- Função renal, cardíaca, hepática, tireoideana e suprarrenal normais.
- Ausência de diurético tiazídico.

PEEP, pressão expiratória final positiva (do inglês *positive end-expiratory pressure*)

QUADRO 76.4 Exames úteis no diagnóstico diferencial de hiponatremia

Osmolaridade sérica – o resultado deve ser baixo em pacientes com hiponatremias verdadeiras. Se a osmolaridade estiver normal ou elevada, o diagnóstico é de uma pseudo-hiponatremia.

Glicemia, lipidograma, proteínas totais e frações – são também utilizados para descartar a possibilidade de diagnóstico de pseudo-hiponatremias. A vantagem desses exames, em relação à osmolaridade sérica, é o baixo custo e a rapidez na obtenção dos resultados.

[Na⁺] urinário – quando apresenta um resultado reduzido (< 20 mEq/L), sugere um estado de retenção renal de sódio, que ocorre em pacientes com hipovolemia verdadeira e hipovolemias relativas, como nos estados edematosos (em que há aumento no volume do LEC, mas redução no VIVE).

Osmolaridade urinária – é uma forma de medida indireta da presença de ADH. Obrigatoriamente > 100 mOsm/L (e geralmente > 300 mOsm/L) na presença de ADH.

Creatinina – esse exame descarta a possibilidade de diagnóstico de insuficiência renal.

TSH – esse exame descarta a possibilidade de diagnóstico de hipotireoidismo.

Cortisol/Teste de estimulação com cosintropina – esse exame descarta a possibilidade de diagnóstico de insuficiência suprarrenal.

pituitarismo), diuréticos tiazídicos e SIADH (Quadro 76.3 e 76.4).

■ Manifestações clínicas

Em pacientes com hiponatremia, o LEC torna-se hipotônico em relação ao LIC, gerando desvio de água para o interior das células. Por isso, as principais manifestações clínicas da hiponatremia são neurológicas, pois, como a calota craniana impede a expansão do parênquima cerebral, o edema celular resulta em hipertensão intracraniana.

Dependendo da gravidade e da rapidez de estabelecimento dessa condição, a hiponatremia pode ser assintomática ou causar sonolência, estupor, coma e crises convulsivas. Por serem inespecíficos, esses sintomas podem ser compreendidos como manifestações clínicas da doença de base. Outras vezes, quadros de sonolência podem ser compreendidos como secundários à depressão.

A rapidez de estabelecimento da hiponatremia é um fator determinante na sintomatologia. Por exemplo, uma hiponatremia moderada aguda pode ser mais sintomática do que uma hiponatremia grave crônica. Isso porque, na hiponatremia crônica, mecanismos adaptativos atuam para reduzir a osmolaridade intracelular e consequentemente minimizar a entrada de água nas células e o edema cerebral. Para isso, os neurônios, inicialmente,

excretam sais de sódio e potássio e, posteriormente, os-
mólitos orgânicos.

Esses mecanismos adaptativos precisam ser respei-
tados no momento do tratamento. Uma correção inad-
vertidamente rápida de hiponatremia crônica, ao elevar
a osmolaridade do LEC, pode causar redução abrupta do
volume neuronal com desmielinização de tronco cerebral,
principalmente na ponte (mielinólise pontina). Como os
danos neurológicos decorrentes da mielinólise pontina
são irreversíveis, a melhor alternativa é a prevenção.

O resumo dos principais aspectos clínicos das hipo-
natremias pode ser visto na Tabela 76.3.

TRATAMENTO

O tratamento adequado da hiponatremia requer a consi-
deração de diversos fatores, como a rapidez de estabeleci-
mento, gravidade, sintomatologia e diagnóstico etiológico.

■ Velocidade de instalação

Exceto em casos em que a hiponatremia desenvolve-se
em ambiente hospitalar (p. ex., pós-operatório), é difícil
determinar a duração do distúrbio. Como após 48 horas
de hiponatremia os mecanismos adaptativos descritos an-
teriormente já estão operantes, é prudente tratar todos de
forma lenta. A recomendação atual é de elevar o [Na⁺] em

menos de 10 mEq/L nas primeiras 24 horas (o ideal é de
6 a 8 mEq/L) e menos de 18 mEq/L nas primeiras 48 horas.

■ Gravidade

Pacientes com hiponatremias graves (< 115 mEq/L) de-
vem ser manejados em ambiente hospitalar, de preferência
em unidades fechadas, onde seja possível realizar controle
frequente (p. ex., de 4/4 horas) da natremia, especialmen-
te nas primeiras 24 horas de tratamento.

■ Sintomatologia

A sistomatologia é determinada basicamente pela velo-
cidade de estabelecimento e pela gravidade dessa con-
dição. As hiponatremias agudas e graves, em geral são
sintomáticas, podendo causar crises convulsivas (edema
cerebral). Nesses casos, o [Na⁺] deve ser elevado em até 2
mEq/L/h nas primeiras duas horas, até que haja melhora
nos sintomas. Em seguida, a velocidade de correção deve
ser reduzida para não ultrapassar a recomendação de
menos de 10 mEq/L nas primeiras 24 horas.

■ Diagnóstico etiológico

Sempre que possível, deve-se corrigir a causa da hipo-
natremia: reverter hipovolemia, suspender a utilização de
um medicamento suspeito, interromper ingestão exces-

TABELA 76.3 Principais aspectos clínicos das hiponatremias

	Hipovolêmicas	Euvolêmicas	Hipervolêmicas
Volume do LEC	Reduzido	Normal	Aumentado
VIVE	Reduzido	Normal	Reduzido
Sódio urinário	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L	< 20 mEq/L
ADH sérico	Elevado	Elevado ou reduzido	Elevado
Osmolaridade urinária	Elevada	Elevada ou reduzida	Elevada
Principais causas	Perdas gastrintestinais Diarreia Vômitos Perdas renais Diuréticos Diurese osmótica Nefropatia perdedora de sal Síndrome cerebral perdedora de sal	Hipotireoidismo Insuficiência suprarrenal Tiazídicos Pós-operatório SIADH Polidipsia Chá e torrada RTU da próstata Histeroscopia	ICC Cirrose Síndrome nefrótica IRA DRC
Tratamento	Minimizar perdas NaCl a 0,9%	NaCl a 3% Restrição de H ₂ O Furosemida ARV2 Tratar doença de base Suspender utilização de drogas	Restrição de H ₂ O Furosemida ARV2 Tratar doença de base

RU, ressecção transuretral; ARV2, antagonistas dos receptores de vasopressina do tipo 2.

siva de água, repor um hormônio que esteja deficitário (hipotireoidismo, insuficiência suprarrenal, hipopituitarismo) e otimizar a doença de base (ICC, cirrose). O diagnóstico etiológico também é essencial para escolha da solução mais adequada de cloreto de sódio.

■ Hiponatremia hipovolêmica

Utiliza-se soro fisiológico a 0,9%. Ao rever a hipovolemia, o soro fisiológico remove o estímulo barorreceptor para secreção de ADH. Isso faz com que a osmolaridade urinária seja reduzida, e o excesso relativo de água, excretado. As hiponatremias unicamente hipovolêmicas em geral se apresentam em formas leves e não dominam o quadro clínico do paciente. Deve-se atentar mais para a correção da volemia. A correção do sódio ocorre “automaticamente”. Na maioria das vezes, não há necessidade do uso de fórmulas para cálculo da velocidade de correção. Se as fórmulas fossem utilizadas, elas subestimariam a velocidade de correção por não considerar a excreção de água livre que ocorre após a correção da volemia.

■ Hiponatremia hipervolêmica

A administração de cloreto de sódio não está indicada; dessa forma, não é necessário utilizar fórmulas. A correção do $[Na^+]$ depende da otimização do tratamento da doença de base, da restrição da ingestão de água (< 1.000 mL/dia) e do uso de furosemida para reduzir a osmolaridade urinária e auxiliar a excreção do excesso de água. Recentemente, uma nova classe de medicamentos foi aprovada, nos Estados Unidos, para tratamento de pacientes com hiponatremia hipervolêmica.

Vaptans: inibidores dos receptores V2 de vasopressina que podem promover diurese de água livre de eletrólitos (“aquareticos”). Podem ser administrados por via oral (tolvaptan) ou intravenosa (conivaptan, satavaptan, lixivaptan). Ainda não são comercializados no Brasil. Eles podem elevar o sódio sérico em pacientes com hiponatremia hipervolêmica. Estudos em pacientes com ICC observam que os vaptans elevam o sódio sérico e melhoram os sintomas, mas não reduzem a mortalidade.

■ Hiponatremia euvolêmica

Deve-se priorizar a identificação e a remoção do agente causal: repor hormônio tireoidiano em caso de hipotireoidismo, repor mineralocorticoide (fludrocortisona) em caso de hipopituitarismo ou insuficiência suprarrenal,

suspender diuréticos tiazídicos ou drogas que estejam causando SIADH. Em um quadro de SIADH que não se pode remover a causa, o tratamento deve ter como prioridade a realização de medidas para restringir a ingestão (< 1.000 mL/dia) e aumentar a excreção urinária de água livre (Quadro 76.5).

■ Podemos tratar um paciente com hiponatremia por SIADH com NaCl a 0,9%?

Para exemplificação, pode-se considerar a paciente apresentada no caso clínico: o que aconteceria com o $[Na_+]$ após a administração de 1 L de NaCl a 0,9%?

No Brasil, não está disponível a solução salina hipertônica industrializada, sendo necessário, portanto, prepará-la.

De acordo com a fórmula de Adrogue e Madias (ver Tabela 76.4)⁷, a administração de 1 L de NaCl a 0,9% resultaria em aumento no sódio sérico de quase 2 mEq/L:

$$\frac{(154 + 0) - 115}{(50 \times 0,4) + 1} = + 1,86 \text{ mEq/L}$$

No entanto, sabe-se que, na prática, a administração de NaCl a 0,9% em geral não aumenta o sódio sérico de pacientes com SIADH, podendo, inclusive, piorar a hiponatremia.

As características das soluções para tratamento de pacientes com hiponatremia podem ser vistas na Tabela 76.5 e algumas fórmulas para correção de hiponatremia são apresentadas na Tabela 76.6.

Isso ocorre porque, como a paciente apresenta-se euvolêmica e, portanto, não precisa reter sódio, ela vai excretar todo o soluto (sódio + cloro) que for administrado. Porém como a urina está bastante concentrada, devido à presença de ADH, esse soluto será excretado por diluição em uma pequena quantidade de água. O cálculo a seguir leva em consideração a administração de NaCl a 0,9% (Quadro 76.6).

QUADRO 76.5 Medidas que podem aumentar a excreção urinária de água livre em casos de SIADH

Agudamente (no hospital): administração de solução salina hipertônica a 3%, furosemida venosa, vaptans.

Cronicamente (em ambulatório): dieta rica em solutos, furosemida oral, vaptans, lítio, demeclociclina.*

* Lítio e demeclociclina são medicações que apresentam efeito colateral de antagonizar a ação do ADH ao nível dos túbulos coletores. Elas causam diabetes insípido nefrogênico e aumentam a excreção urinária de água livre.

TABELA 76.4 Preparação de 1 L de solução salina hipertônica

Com 1 L de solução	[Na ⁺] mEq/L da solução original	Volume de NaCl 20% a acrescentar	Conteúdo de sódio (em mEq) acrescentado	[Na ⁺] mEq/L da solução final
Água destilada	0	150 mL	510	510
Soro glicosado a 5%	0	150 mL	510	510
Soro fisiológico	154	105 mL	357	511

NaCl a 20% contém 3,4 mEq de sódio por mL. Para preparar 500 mL de solução de salina hipertônica, deve-se acrescentar a metade dos volumes de NaCl a 20% propostos na tabela.

TABELA 76.5 Características das soluções para tratamento de pacientes com hiponatremia

	[Na ⁺] mEq/L	[Cl ⁻] mEq/L	Osm mOsm/L
Soro fisiológico NaCl a 0,9%	154	154	308
Solução salina hipertônica NaCl a 3,0%	513	513	1.026

A osmolaridade da solução é dada pela soma dos solutos (sódio + cloro) dividida pelo volume de solvente (nesses casos, 1 L).

Se o objetivo for elevar apenas 6 mEq/L em 24 horas, deve-se aplicar uma regra de três simples:

$$\begin{aligned} 1.000 \text{ mL} &= 18,8 \text{ mEq} \\ X \text{ mL} &= 8 \text{ mEq} \end{aligned}$$

Sendo X cerca de 425 mL de NaCl a 3% para administrar em 24 horas (18 mL/h em bomba de infusão).

Caso escolha-se utilizar a fórmula do déficit de sódio, o cálculo é feito da seguinte maneira:

$$\frac{([Na^+] \text{ desejado} - [Na^+] \text{ do paciente}) \times ACT}{(123 - 115) \times 20}$$

$$\frac{(510 + 0) - 115}{(50 \times 0,4) + 1} = 18,8 \text{ mEq/L}$$

Para a mesma paciente, se for infundido 1 L de NaCl a 3%, que contém 1.020 mOsm de solutos, haverá excreção obrigatória de 1,7L de urina (1.020 ÷ 600). Como a paciente recebeu esses solutos diluídos em apenas 1 L de água, ocorrerá perda efetiva de 700 mL de água, resultando em elevação do sódio sérico. De acordo com a fórmula de Adrogue e Madias,⁷ essa elevação será de quase 19 mEq/L.

Sendo X igual a 160 mEq de sódio. Como NaCl a 3% contém 510 mEq sódio em 1.000 mL, uma regra de três simples evidencia que, para administrar 160 mEq sódio, são necessários 310 mL de NaCl a 3%, que deverão ser administrados em 24 horas (13 mL/h em bomba de infusão).

Como ambas as fórmulas são imprecisas e apresentam diversas limitações (Quadro 76.7), muitos autores enfatizam que o mais importante é acompanhar o tratamento com controles frequentes do sódio sérico, a fim de verificar se o tratamento prescrito está produzindo o efeito

TABELA 76.6 Algumas fórmulas para correção de hiponatremia

Fórmulas	Comentários
“Déficit de sódio” $(140 - [Na^+] \text{ do paciente}) \times ACT$	Se utilizar 140 como referência, o resultado obtido será a quantidade necessária de sódio a ser administrada para elevar o [Na ⁺] do paciente para 140. Como, na maioria das vezes, o objetivo não é normalizar o sódio (e sim elevar < 10 mEq/L em 24 horas), a sugestão é utilizar [Na ⁺] desejado em vez de 140.
Adrogue e Madias $\frac{[Na^+ + K] \text{ da solução} - [Na^+] \text{ do paciente}}{ACT + 1}$	Considera o K da solução. O “+ 1” no denominador visa ao ajuste de ACT do paciente ao litro de solução que ele vai receber. O resultado não indica a quantidade de sódio a ser administrado, mas sim o quanto a concentração de sódio sérico deve aumentar para cada litro de solução que será administrado.

ACT, água corporal total. Para homens jovens, ACT = peso (kg) x 0,6. Em mulheres jovens e homens idosos, ACT = peso (kg) x 0,5. Em mulheres idosas, ACT = peso (kg) x 0,4.

QUADRO 76.6 Fenômeno de dessalinização que ocorre com administração de NaCl a 0,9% ao paciente com SIADH

- 1 L de NaCl 0,9% contém cerca de 300 mOsm de solutos (mais precisamente 308 mOsm – ver tabela 76.3).
- Considerando a osmolaridade urinária, a paciente pode excretar 600 mOsm de solutos em 1 L de urina.
- Para excretar 300 mOsm de soluto, ela precisará apenas de 0,5 L de urina.
- Isso implica em retenção de 0,5 L de água livre de eletrólitos.
- Resultado: redução do sódio sérico.
- Observação: para aumentar o sódio sérico de um paciente com SIADH, a osmolaridade da solução administrada tem que ser maior do que a da urina do paciente. Como a osmolaridade urinária desses pacientes é frequentemente maior do que 300 mOsm/L, a administração de NaCl a 0,9% não é uma boa opção terapêutica.

QUADRO 76.7 Limitações das fórmulas

- Inconsistência entre as diversas fórmulas
- Não consideram o diagnóstico etiológico
- Não auxiliam na escolha do tipo de solução a utilizar
- Consideram o paciente como um “sistema fechado”
- Não consideram perdas continuadas de água ou eletrólitos
- São imprecisas, mas proporcionam uma falsa sensação de segurança ao fornecer um número

Recomendação: devem-se utilizar as fórmulas apenas como guias grosseiros, e é necessário sempre checar se o tratamento prescrito está produzindo o efeito desejado.

desejado. Alguns sugerem que se pode administrar entre 20 e 30 mL/h de NaCl a 3%, sem nenhum cálculo prévio, desde que haja o acompanhamento rigoroso.

Recentemente foi proposta a administração em bólus de 100 mL de NaCl a 3% para pacientes com hiponatremia sintomática. Essa abordagem inicialmente foi recomendada, em 2005, para encefalopatia associada à hiponatremia do exercício, sendo adotada pelo Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference 2008.

Em artigo publicado em 2010,⁸ os autores sugeriram generalizar essa abordagem para todos os pacientes com encefalopatia associada à hiponatremia. Eles defenderam que essa medida aumenta rapidamente o sódio sérico, mas em apenas 1 a 2 mEq/L, o que seria ideal para melhorar o edema cerebral sem incorrer nos riscos de uma correção exagerada.

Com qualquer abordagem utilizada, o médico deve sempre estar atento para evitar uma correção exagerada

QUADRO 76.8 Causas reversíveis de hiponatremia: perigo de correção rápida

- Hipovolemia
- Insuficiência suprarrenal
- Hipotireoidismo
- Fármacos: antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), hidroclorotiazida

de hiponatremia crônica, a fim de minimizar os riscos de mielinólise pontina. Em algumas situações clínicas em que a causa da hiponatremia pode ser revertida de forma rápida, há mais perigo de ocorrer uma correção exageradamente rápida (Quadro 76.8).

Havendo uma correção inadvertidamente rápida, deve-se interromper de forma imediata a administração de sódio e procurar conter a elevação do sódio sérico com infusão de soluções hipotônicas ou DDAVP.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Embora não tenha sido medida a osmolaridade sérica da paciente, é possível descartar o diagnóstico de uma pseudo-hiponatremia pela gravidade da redução no sódio sérico e por meio dos exames normais de glicemia, perfil lipídico, proteínas totais e frações.

Como a paciente não está edemaciada e não apresenta história ou achados de exame físico que sugiram hipovolemia, acredita-se que ela esteja euvolêmica. O sódio urinário de 80 mmol/L corrobora essa impressão clínica.

A osmolaridade urinária elevada indica a existência de ADH. Por não haver justificativa osmótica ou volêmica para essa secreção de ADH, o diagnóstico é de SIADH. A função renal, suprarrenal e tireoidiana precisam estar normais para que esse diagnóstico seja realizado. A causa mais provável de SIADH, nessa paciente, é o tumor cerebral. O antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina que ela utiliza (escitalopram) também pode causar essa síndrome, mas a paciente já apresentava hiponatremia quando esse fármaco foi administrado. De qualquer modo, o uso do escitalopram foi interrompido.

O tratamento é iniciado com solução salina hipertônica, visando à elevação de apenas 6 mEq/L na concentração sérica de sódio nas primeiras 24 horas. Após 48 horas, o $[Na^+]$ é de 128 mEq/L, a solução salina hipertônica é suspensa, e a paciente tem alta em uso de restrição hídrica (800 mL/dia), dieta rica em solutos e furosemida, 40 mg. Uma semana após a alta, o $[Na^+]$ é de 134 mEq/L. Embora houvesse indicação para utilização de vaptans, essas medicações ainda não estão disponíveis para uso clínico no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(3):294-302.
2. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009;122(9):857-65.
3. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):304-11.
4. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26.
5. Santos-Soares PC, Bacellar A, Povoas HP, Oliveira-Filho J, Filgueiras NM, Brito AF. Excessive water ingestion and repeated seizures. The domino effect. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):552-3.
6. Rocha PN, de Menezes JA, Suassuna JH. Hemodynamic assessment in the critically ill patient. *J Bras Nefrol*. 2010;32(2):201-12.
7. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581-9.
8. Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2010;25(1):91-6.

LEITURA RECOMENDADA

Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1884-90.

Hipernatremia

Carlos Perez Gomes

CASOS CLÍNICOS

- A)** Um paciente do sexo masculino, 62 anos, 70 kg, institucionalizado com quadro demencial prévio e sem outras comorbidades, foi encaminhado ao setor de emergência apresentando diminuição significativa do nível de consciência e sudorese profusa. Ao realizar exame, ele estava torporoso, afebril, com pressão arterial de 120/84 mmHg, frequência cardíaca de 98 bpm e frequência respiratória de 18 rpm. Foi possível verificar ritmo cardíaco regular, 2 tempos, sem sopros, murmúrio vesicular universalmente audível sem ruídos adventícios, abdome peristáltico sem visceromegalias, extremidades com pulsos isócronos e isóbaros, sem edemas. Os exames evidenciaram os resultados que constam na Tabela 77.1.
- B)** Uma paciente do sexo feminino, 32 anos, 60 kg, no sexto dia de pós-operatório de neurocirurgia por traumatismo craniencefálico, desenvolveu poliúria de 300 mL/h. Ao realizar exame, apresentou-se lúcida, cooperativa, afebril, relatando sede intensa, com pressão arterial de 110/80 mmHg, frequência cardíaca de 88 bpm, frequência respiratória de 16 rpm. Foi possível verificar ritmo cardíaco regular, 2 tempos, sem sopros, murmúrio vesicular universalmente audível sem ruídos adventícios, abdome peristáltico sem visceromegalias, extremidades com pulsos isócronos e isóbaros, sem edemas. Os exames evidenciaram os resultados que constam na Tabela 77.2.

TABELA 77.1 Resultados dos exames laboratoriais do paciente mencionado no caso clínico A	
Sangue	Urina (amostra)
Na ⁺ 162 mEq/L	EAS: d 1.020, pH 5,8, hemoglobina negativa, proteína negativa
K ⁺ 3,6 mEq/L	Osmolalidade: 660 mOsm/kgH ₂ O
Cl ⁻ 110 mEq/L	
Glicose 90 mg/dL	
Ureia 60 mg/dL	
Creatinina 0,9 mg/dL	
Osmolalidade 339 mOsm/kgH ₂ O	
d, densidade.	

TABELA 77.2 Resultados dos exames laboratoriais do paciente mencionado no caso clínico B	
Sangue	Urina (amostra)
Na ⁺ 150 mEq/L	EAS: d 1.003, pH 6,0, glicose negativa, proteína negativa
K ⁺ 3,6 mEq/L	Osmolalidade: 100 mOsm/kgH ₂ O
Cl ⁻ 110 mEq/L	
Glicose 88 mg/dL	
Ureia 24 mg/dL	
Creatinina 1,0 mg/dL	
Osmolalidade 309 mOsm/kgH ₂ O	
d, densidade.	

DEFINIÇÃO

A hipernatremia é definida pela concentração de sódio (Na) sérico acima de 145 mEq/L (ou mmol/L). Cerca de 50 a 60% do peso de um indivíduo adulto corresponde a água, a qual é distribuída pelos compartimentos intracelular – LIC (dois terços da água corporal) – e extracelular – LEC (um terço da água corporal). O LEC, por sua vez, é subdividido pelos compartimentos intravascular (LIV) e intersticial (LIT). O Na é o principal soluto do LEC, e a sua quantidade corporal total determina o volume do LEC. O Na também é o principal soluto determinante da osmolalidade sérica (OSMs) no LIV. A concentração sérica de Na ou natremia (relação entre Na e H₂O), que é medida na prática clínica, não representa a quantidade corporal de sal, mas sim a quantidade de água no LIV. Portanto, a hipernatremia é um déficit de água (estado hiperosmolar), e a hiponatremia, um excesso de água (estado hiposmolar).

$$\text{Natremia} = \frac{\text{Na}}{\text{H}_2\text{O}}$$

Hipernatremia (Na > 145 mEq/L) =
déficit de água (estado hiperosmolar)

Hiponatremia (Na < 135 mEq/L) =
excesso de água (estado hiposmolar)

Os dois conceitos seguintes são fundamentais para qualquer médico:

As alterações de concentração de Na sérico (disnatremias) são distúrbios do metabolismo da água, cujos principais mecanismos fisiológicos aferentes são os osmorreceptores hipotalâmicos (sensíveis às alterações de 1 a 2% da osmolalidade sérica), e os mecanismos eferentes são a sensação de sede e a liberação de hormônio antidiurético ([ADH] que atua nos ductos coletores renais, permitindo a reabsorção de água por meio de sinalização para inserção de aquaporinas). As disnatremias são, então, diagnosticadas pela dosagem sérica de Na em tubo de bioquímica (auxiliada, se possível, pela dosagem da OSMs em osmômetro digital por ponto de congelamento – valor normal de 285 a 295 mOsm/kgH₂O). **As hipernatremias representam sempre estados hiperosmolares, enquanto as hiponatremias podem ser hiposmolares, isosmolares (pseudo-hiponatremias) ou hiperosmolares.**

As alterações da quantidade de Na corporal total que determinam o volume do LEC são distúrbios do metabolismo do sal, cujos mecanismos fisiológicos aferentes são os receptores de volume e pressão (baror-

receptores) localizados nos átrios, nas grandes artérias e nas artérias renais, e os mecanismos eferentes são os sistemas antinatriuréticos (renina-angiotensina-aldosterona, tônus simpático, endotelina, etc.) ou natriuréticos (peptídeos natriuréticos, cininas, adrenomedulina, prostaglandinas, etc.). **Os distúrbios do sal (ou do LEC) não são aferidos por exame laboratorial, mas sim diagnosticados pelo exame clínico,** ou seja, um paciente com depleção de Na corporal apresentará depleção do LEC com sintomas e sinais de hipovolemia (hipotensão arterial, etc.), enquanto um paciente com excesso de Na corporal, sobrecarga de LEC com sintomas e sinais de hipervolemia (hipertensão arterial, edemas, etc.).

Alguns exemplos, na prática clínica, que podem ser citados são os seguintes: um paciente euvolêmico com Na de 128 mEq/L que apresenta apenas um distúrbio hidreletrolítico – hiponatremia (excesso de água, defeito no eixo SNC-ADH-rim); um paciente hipervolêmico com quadro edemigênico e Na de 138 mEq/L (ICC, cirrose hepática, síndrome nefrótica, etc.) que evidencia apenas um distúrbio hidreletrolítico – excesso de Na corporal total (distúrbio do sal ou LEC, defeito nos sistemas antinatriuréticos/natriuréticos); um paciente com quadro edemigênico e Na de 128 mEq/L que manifesta dois distúrbios hidreletrolíticos – distúrbio do sal (excesso de Na corporal total pelo edema generalizado) associado a distúrbio da água – hiponatremia (excesso de água no LIV por liberação não osmótica de ADH).

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de hipernatremia varia de 1 a 3% em pacientes hospitalizados sendo mais comum em pessoas idosas. A ocorrência dessa condição, em pacientes não hospitalizados, é comum em idosos, com distúrbios mentais e neurológicos que não ingerem quantidades adequadas de água.

PATOGÊNESE

Quando ocorre perda de água (renal ou extrarrenal) proporcionalmente maior do que perda de solutos, a concentração de Na sérico eleva-se (hipernatremia), aumentando, dessa forma, a osmolalidade sérica. Esse estado hiperosmolar é identificado por osmorreceptores no SNC (mecanismo aferente), sendo deflagrada sensação de sede e liberação de ADH na circulação (mecanismos eferentes) (Fig. 77.1). Haverá, então, aumento da ingestão de água, bem como maior reabsorção renal de água concentrando a urina (a osmolalidade urinária varia, em geral, de 50 a 1.200 mOsm/kgH₂O). Portanto, o paciente que desenvolve hipernatremia frequentemente é aquele que não apresen-

ta capacidade de beber água (p. ex., idosos com hipodipsia, pacientes neurológicos, etc.), ou com defeito na liberação de ADH (diabetes insípido central) ou na ação do ADH nos rins (diabetes insípido nefrogênico), havendo, nesses dois últimos casos poliúria aquosa associada.

DIAGNÓSTICO

Os pacientes com hipernatremia aguda (estabelecida em menos de 48 horas) podem apresentar diversas manifestações clínicas, sobretudo neurológicas (Quadro 77.1). Nessa situação, o tratamento deve ser urgente e intensivo devido à alta mortalidade. Já os pacientes com hipernatremia crônica são menos sintomáticos ou assintomáticos, pois ocorre adaptação das células do SNC por meio da produção de osmoles idiogênicos (p. ex., glutamato, taurina, etc.) no LIC.

Em casos de pacientes com hipernatremia (distúrbio da água), deve-se avaliar inicialmente o estado volêmico para verificar se há distúrbio de sal associado (hipovolemia por perda de sal ou hipervolemia com sobrecarga de sal) (Fig. 77.2). Caso o paciente apresente-se euvolêmico (apenas com distúrbio da água), é importante que sejam medidas as osmolalidades sérica (OSMs) e urinária (OSMu). Uma OSMu maior do que uma OSMs evidencia que o eixo ADH-rim é capaz de concentrar a urina, sugerindo perda de água extrarrenal, enquanto uma OSMu menor do que uma OSMs evidencia problema no eixo ADH-rim, indicando perda de água pelos rins (poliúria aquosa).

ETIOLOGIA

Na Tabela 77.3, tem-se um resumo das principais etiologias das hipernatremias.

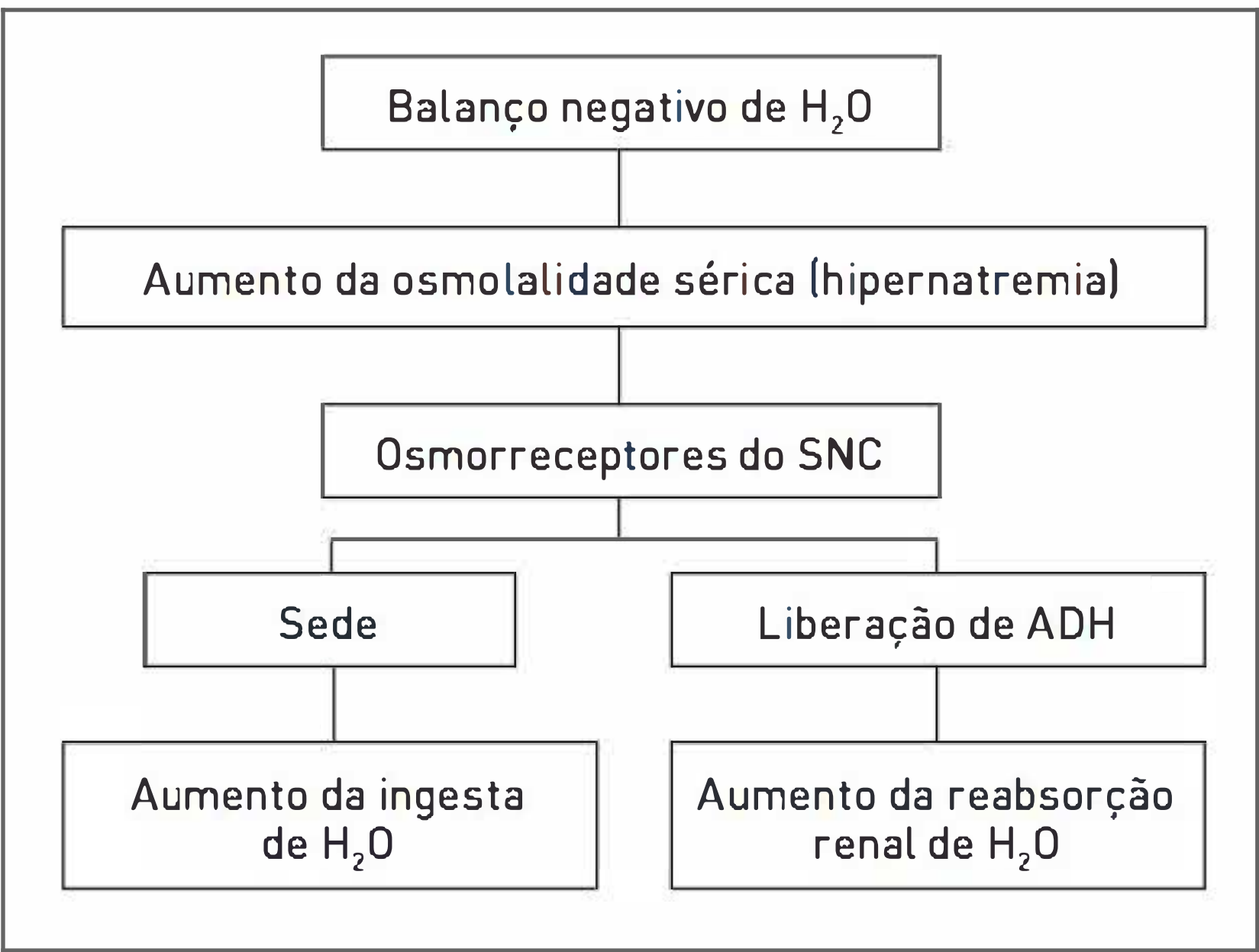


FIGURA 77.1 Consequências do balanço negativo de água.

QUADRO 77.1 Manifestações clínicas de hipernatremia

• Letargia	• Anorexia
• Irritabilidade	• Náuseas
• Confusão	• Vômitos
• Convulsões	• Fraqueza muscular
• Coma	• Hemorragias intracranianas

Nos casos de poliúria persistente (diurese de mais de 3 L/24 h), depois de descartado o diagnóstico de diurese osmótica por solutos, como glicose e ureia, é importante o diagnóstico diferencial entre diabetes insípido central ou nefrogênico (em geral associados à hipernatremia) e polidipsia primária (em geral associada à hiponatremia). Se o paciente apresentar-se hipernatrêmico com OSMu de menos de 200 mOsm/kgH₂O, o diagnóstico é de diabetes insípido, sendo utilizado DDAVP para avaliar a resposta renal ao ADH (se a OSMu aumentar, é confirmado estabelecimento de diabetes insípido central; se não houver resposta, diabetes insípido nefrogênico). Quando a natremia do paciente é normal, está indicada a realização do teste de desidratação, em que o paciente permanece 8 horas sem ingerir água, com controle estrito de peso e pressão arterial, além de medidas contínuas da OSMu. As Figuras 77.3 e 77.4 esquematizam tais avaliações.

Na Tabela 77.4, há um resumo das principais etiologias em um paciente diagnosticado com diabetes insípido, sendo a utilização de drogas (p. ex., lítio) a causa mais comum entre os adultos.

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com hipernatremias consiste em repor o déficit da água e/ou evitar a perda de água

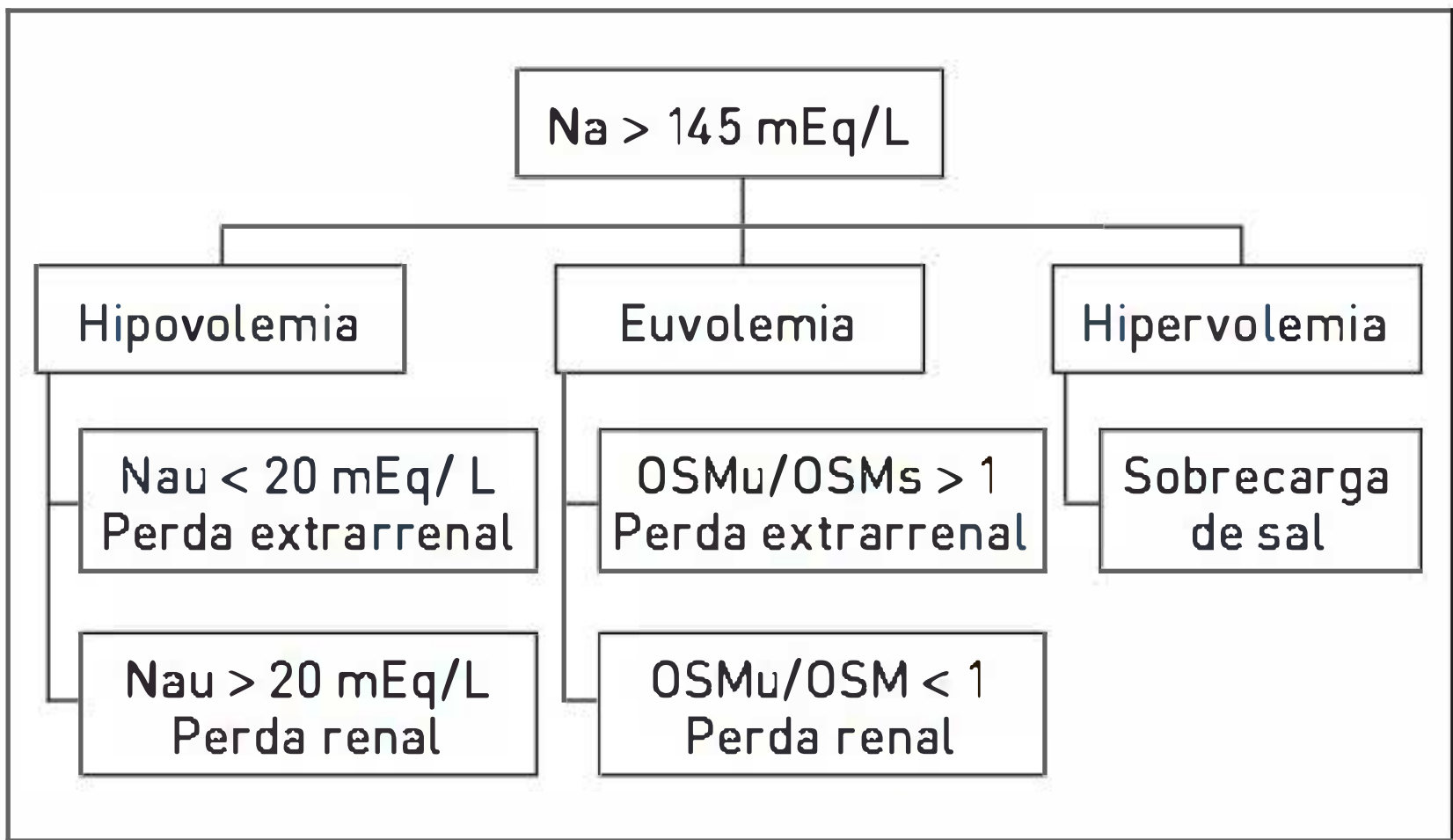


FIGURA 77.2 Avaliação do estado volêmico em pacientes com hipernatremia.

TABELA 77.3 Principais etiologias das hipernatremias

Hipovolemia	Euvolemia	Hipervolemia
Déficit de sal total (LEC) Déficit de água (LIV)	Sem distúrbio de sal Déficit de água (LIV)	Excesso de sal total (LEC) Déficit de água (LIV)
Perda extrarrenal Vômito, diarreia, fístulas Sudorese, queimaduras	Perda extrarrenal Sudorese, febre, hiperventilação Hipodipsia, convulsões	Sobrecarga de sal Excesso de sal IV, VO Diálise hipertônica Excesso de mineralocorticoides
Perda renal Diuréticos Poliúria pós-obstrutiva Poliúria pós-NTA	Perda renal Diabetes insípido central Diabetes insípido nefrogênico	

LEC, líquido extracelular; LIV, comportamento intravascular; IV, intravenoso; VO, via oral; NTA, necrose tubular aguda.

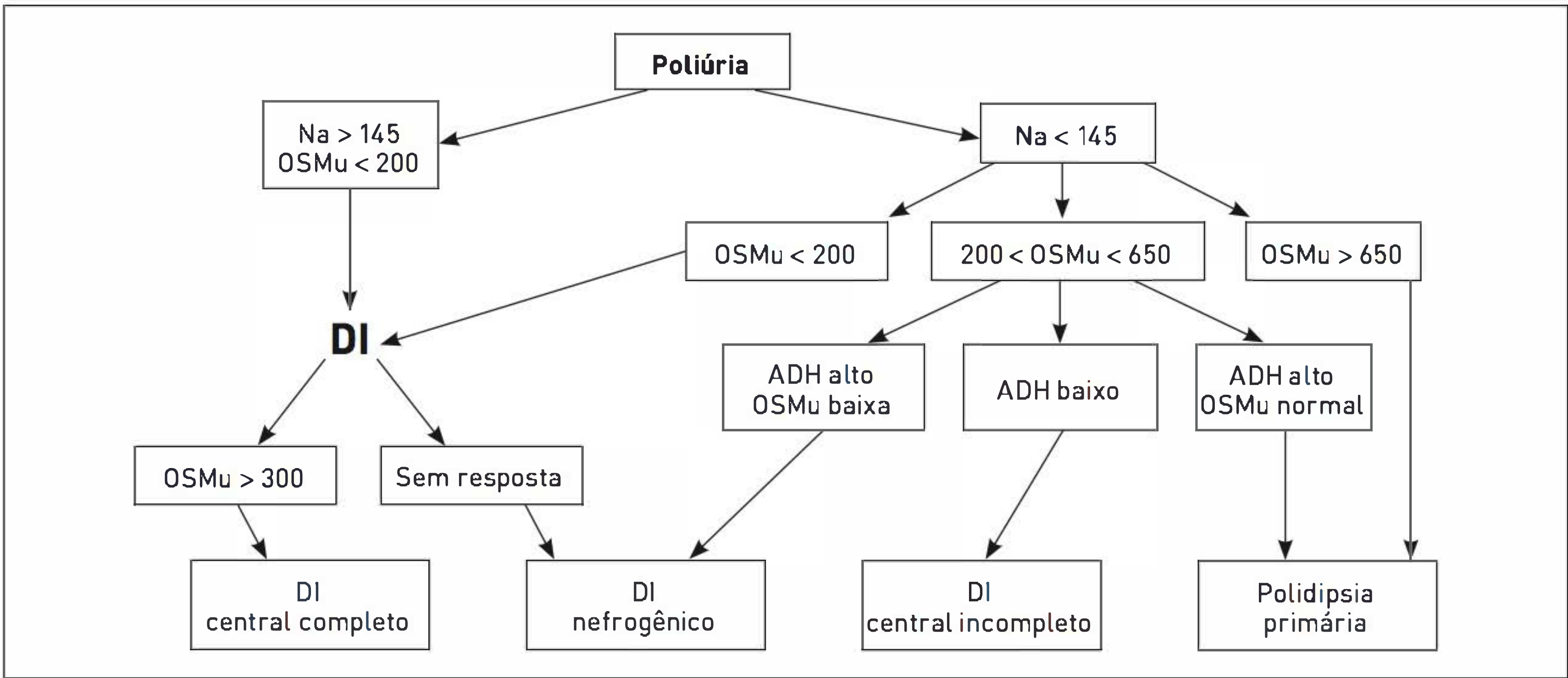


FIGURA 77.3
Avaliação do paciente com poliúria.
DI, diabetes melito.

(renal ou extrarrenal) conforme a etiologia. Para isso, pode-se calcular inicialmente o déficit de água por meio da fórmula a seguir:

Déficit de água =
[(Na do paciente/140) –1] x ACT

Sendo ACT a água corporal total do paciente, correspondendo a 60% do peso corpóreo nos homens e 50% nas mulheres.

Deve-se considerar que ocorrem perdas insensíveis de água ao longo das 24 horas (em torno de 15 mL/kg de peso no paciente adulto), e essa quantidade deve ser adicionada à reposição diária. Situações de febre, hiperventilação, queimaduras, entre outras aumentam as ocorrências de perdas insensíveis.

Sempre que possível, conforme o quadro clínico, como em casos de hiponatremias crônicas e assintomáticas, a via oral é a preferível para administração de água, mas, se a hipernatremia for aguda e sintomática, a reposição deve ser realizada por via parenteral, utilizando-se solução hipotônica, de preferência em bomba infusora e com monitoração do paciente. A Tabela 77.5 apresenta as principais soluções utilizadas no tratamento de pacientes com hipernatremias.

Deve-se lembrar que, caso o paciente hipernatrêmico apresente depleção do LEC (hipovolemia) associada, essa deve ser tratada primeiramente com solução isotônica soro fisiológico (SF) 0,9% a fim de inibir a liberação não osmótica do ADH. Nos casos de hipervolemia, a reposição com solução hipotônica em geral deve ser associada à utilização de diuréticos em virtude da sobrecarga de sal/LEC.

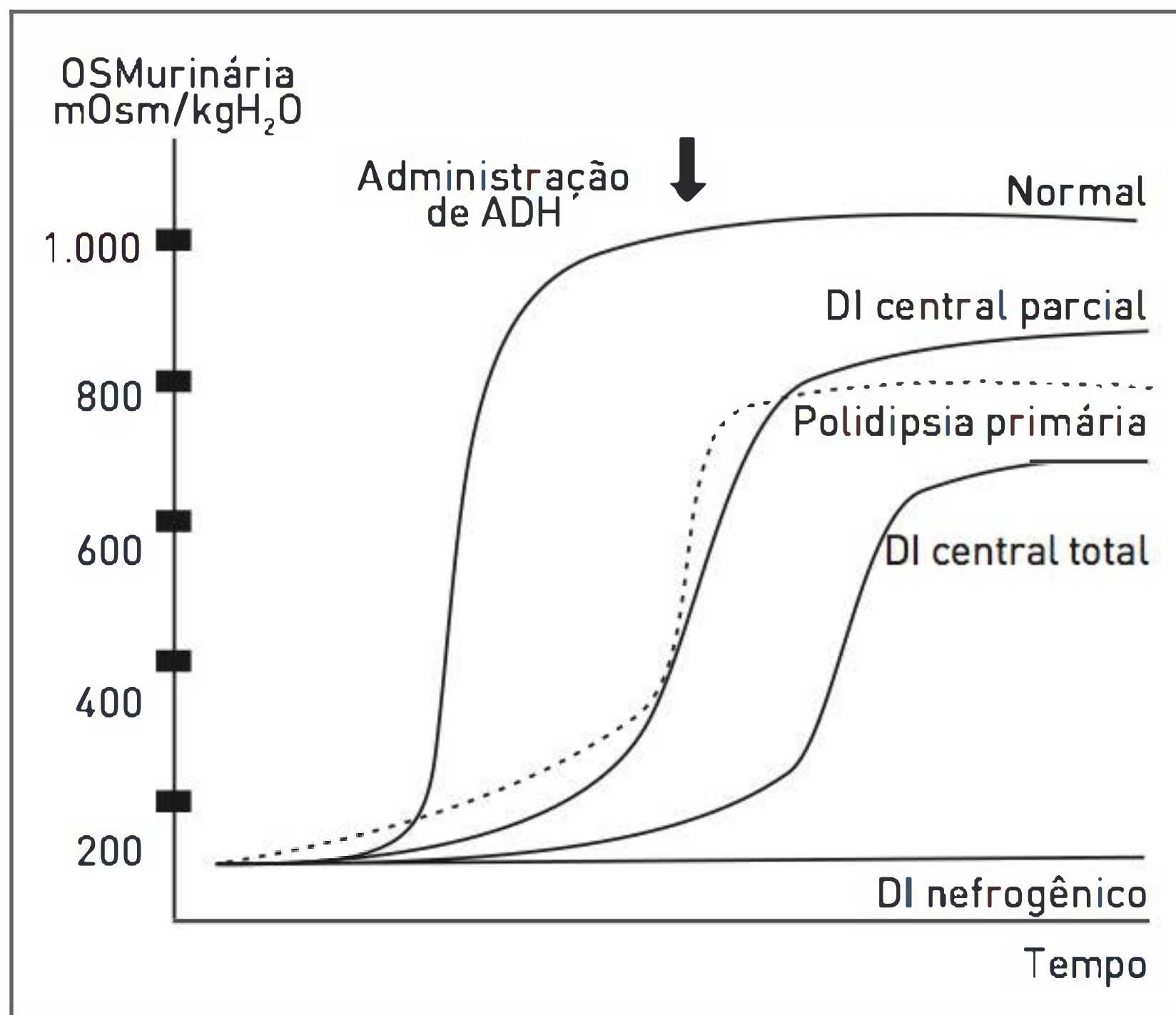


FIGURA 77.4

Avaliação do teste de desidratação.

TABELA 77.4 Principais etiologias de diabetes insípido

Diabetes insípido central	Diabetes insípido nefrogênico
Congênito	Hereditário Deficiência de receptor V2 ou de canais de aquaporinas
Adquirido Tumores, neurocirurgia, doenças granulomatosas (como sarcoidose e tuberculose), hipoxia, infecções (como meningite), aneurismas	Adquirido Drogas (p. ex., lítio, anfotericina B, demeclociclina, vaptans) Hipercalcemia, hipopotassemia Doença renal crônica (amiloidose, Sjögren, doença cística medular, anemia falciforme)
Diabetes insípido gestacional	

Em pacientes com qualquer hipernatremia refratária ao tratamento clínico ou de difícil manejo (p. ex., paciente hipernatrêmico com edema cerebral e hipervolêmico na UTI), está indicada diálise (Tab. 77.6).

Independentemente da etiologia da hipernatremia, a correção deve ser realizada de maneira lenta para evitar edema cerebral com possíveis convulsões, coma e até óbito, sobretudo em casos de hipernatremias crônicas. Procura-se limitar a velocidade de correção para, no máximo, 0,5 mEq/L por hora. A fórmula a seguir¹ permite calcular a alteração da natremia com base na concentração de Na da solução hipotônica escolhida:

$$\text{Alteração de Na} = \frac{[\text{Na (infusão)} - \text{Na (paciente)}]}{\text{ACT} + 1}$$

TABELA 77.5 Principais soluções para tratamento de pacientes com hipernatremias

Líquido de infusão	Na (mEq/L)
NaCl a 0,45% (hipotônica)	77
SG a 5% (hipotônica)	zero

Em um paciente do sexo masculino, por exemplo, sintomático, com 60 kg, euvolêmico, apresentando Na de 160 mEq/L, opta-se por realizar reposição com SG 5%, cuja concentração de Na é zero. Então, aplicando a fórmula, tem-se $(0 - 160)/(36 + 1) = 4,3$, evidenciando que a cada 1 L de SG a 5% infundido, o Na sérico reduzirá 4,3 mEq/L. Se o objetivo é diminuir o Na para 150 mEq/L (redução de 10 mEq/L), serão necessários 2,3 L de SG a 5% (regra de três). Como a velocidade máxima de correção é de 0,5 mEq/L por hora, esse volume deverá ser infundido, IV, em 20 horas (115 mL/h). Deve-se repor também as perdas insensíveis, que são de cerca de 900 mL/24 h nesse paciente.

Nos casos específicos de diabetes insípido central total, está indicada a utilização de DDAVP. Para pacientes com diabetes insípido central parcial, além do DDAVP, podem ser administradas drogas que aumentam a resposta renal ao ADH, como clorpropamida, clofibrato e tiazídicos. Os tiazídicos também são indicados em casos de diabetes insípido nefrogênico.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) Nesse caso, o paciente é do sexo masculino, idoso, com quadro demencial e desenvolvimento de hipernatremia – déficit de água (Na de 162 mEq/L) e estado hiperosmolar (OSMs de 339 mOsm/kgH₂O). O paciente apresentou-se torporoso (sintomático grave), normotenso, euvolêmico, sem sinais de depleção ou excesso do LEC (sem distúrbio de sal associado).

Verificando o algoritmo diagnóstico discutido anteriormente, em um paciente com hipernatremia euvolêmica, avalia-se a relação entre OSMu e OSMs. A OSMs pode ser medida por osmômetro ou calculada pela fórmula $\text{OSMs} = 2\text{Na} + (\text{glicose}/18) + (\text{ureia}/6)$, enquanto a OSMu deve ser medida por osmômetro (caso esse equipamento não

TABELA 77.6 Tratamento de pacientes com hipernatremias

Hipovolemia	Euvolemia	Hipervolemia
Solução isotônica (soro fisiológico a 0,9%)	Solução hipotônica (água ou soro glicosado [SG] 5%)	Solução hipotônica (água ou SG a 5%) + diuréticos

esteja disponível, a densidade urinária no EAS pode auxiliar, multiplicando-se os dois últimos dígitos por 33, o que corresponde aproximadamente à osmolalidade). Nesse paciente, a relação foi de $660/339 = 1,9 (> 1)$, sugerindo que os rins concentravam normalmente a urina, sendo, portanto, a perda de água extrarrenal (compatível com um paciente neurológico sem acesso à água e com sudorese profusa).

No caso de um paciente com **hipernatremia euvolêmica (perda extrarrenal) e sintomática**, há indicação de reposição parenteral imediata de solução hipotônica, utilizando-se bomba infusora e, de preferência, em ambiente de cuidados intensivos. Nesse paciente, o objetivo foi diminuir a natremia para valores seguros, como 150 mEq/L (redução de 12 mEq/L). A solução hipotônica de reposição escolhida foi SG a 5%, e a fórmula de Adrogué e Madias foi aplicada: $(0 - 162)/(42 + 1) = 3,7$ mEq/L, ou seja, cada 1 L de SG a 5% infundido diminuiria a natremia em 3,7 mEq/L. Objetivando a redução da natremia em 12 mEq/L, o volume total a ser infundido seria de 3.240 mL (regra de três), e respeitando-se a velocidade máxima de 0,5 mEq/L por hora para evitar edema cerebral, a prescrição foi de SG a 5%, 3.240 mL, IV, em 24 horas (ou 135 mL/h). Deve-se considerar que é necessário repor paralelamente as perdas insensíveis (cerca de 1 L/24 h). Dosagens seriadas da natremia durante o tratamento são fundamentais para melhor controle clínico-metabólico.

B) Essa paciente é do sexo feminino, jovem, com quadro de poliúria a ser esclarecido após neurocirurgia. A paciente apresentou hipernatremia (Na de 150 mEq/L) e estado hiperosmolar (OSMs de 309 mOsm/kgH₂O), estando euvolêmica, sem sinais de depleção ou excesso do LEC (sem distúrbio de sal associado).

Em uma paciente com hipernatremia euvolêmica, avalia-se a relação entre OSMu e OSMs, que, nesse caso,

foi de $100/309 = 0,32 (< 1)$, sugerindo perda renal de água (poliúria aquosa). Verificando o algoritmo diagnóstico de poliúrias, descartando o diagnóstico de diurese de solutos (EAS sem glicosúria, sem sinais de intoxicação exógena ou hiperexcreção de ureia, etc.), diagnosticou-se diabetes insípido ($\text{Na} > 145$ mEq/L com OSMu < 200 mOsm/kgH₂O). Para confirmar se o diabetes insípido era central ou nefrogênico, foram administrados 20 µg de DDAVP intranasal e foi medida a OSMu 1 hora após, com aumento de 100 para 412 Osm/kgH₂O, comprovando, assim, **diabetes insípido central** (falta de ADH). Como a paciente apresentou-se clinicamente estável e cooperativa, não foi necessária reposição parenteral de água. A paciente foi estimulada a ingerir água de forma regular, e iniciou-se reposição com DDAVP intranasal, 10 µg, de 12/12 h.

REFERÊNCIA

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med. 2000;18;342(20):1493-9.

LEITURAS RECOMENDADAS

Dennen P, Linas S. Hypernatremia In: Greenberger A. Primer on kidney diseases. 5th ed. Philadelphia: National Kidney Foundation; 2009. p. 60-8.

Gomes CP, Lopes AG. Controle renal do balanço de sódio e água. In: Curi R, Araújo Filho JP, editores. Fisiologia básica. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2009. p. 560-8.

Schrier RW. Manual of nephrology. 4th ed. Boston: Little Brown; 1994. p. 20-36.

Sterns RH, Spital A, Clark EC. Disorders of water balance. In: Kokko JP, Tannen KL, editors. Fluids and electrolytes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 63-110.

Hipocaliemia

André de Sousa Alvarenga

Milton Soares Campos Neto

Pedro Augusto Macedo de Souza

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 16 semanas de idade, parda, natural de Minas Gerais, comparece à emergência com vômitos incoercíveis, desidratação e oligúria.

Nascida a termo, de parto cesáreo, a paciente apresentou peso de 3.440 g e estatura de 49 cm. Não houve antecedente de polidrâmnio, e o período pós-natal imediato transcorreu sem intercorrências. Na segunda semana de vida, teve regurgitações às mamadas e, em alguns dias, foi internada, em outro serviço, com quadro de sepse. Durante a internação, apresentou vômitos incoercíveis, e o diagnóstico foi de infecção do trato urinário. Após cinco dias da alta, foi internada novamente com quadro de vômitos incoercíveis, distúrbio metabólico e alcalose grave.

Não há relatos de casos semelhantes em irmãos mais velhos ou em outros familiares. Os pais afirmam não apresentar doença sugestiva de caráter familiar.

Ao realizar exame, a paciente evidenciou mau estado geral, desidratação grave, bradipneia e taquicardia, com tecido celular subcutâneo e muscular hipotróficos, com abdome escavado e flácido. O peso, na internação, foi de 3.500 g. Ela apresentou oligúria, sendo possível verificar 0,25 mL/kg/h.

A partir dos exames de imagem, foram observados resultados normais na ultrassonografia e na seriografia de esôfago, estômago e duodeno, mas a endoscopia digestiva indicou esofagite leve.

Os exames laboratoriais realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes: pH de 7,75, PaCO_2 de 54 mmHg, base excess de +23,5, HCO_3 de 64 mEq/L, sódio de 121 mEq/L, potássio de 1,4 mEq/L, ureia de 5 mg/dL e creatinina de 0,14 mg/dL.

DEFINIÇÃO

A hipopotassemia, ou hipocaliemia, é definida como uma concentração sérica de potássio menor do que 3,5 mEq/L. Essa condição é um distúrbio hidreletrolítico comum e potencialmente fatal quando grave. Apesar de bem tolerada, quando leve, a hipocaliemia grave aumenta o risco de morbimortalidade em pacientes portadores de doença cardiovascular.

EPIDEMIOLOGIA

A hipocaliemia é um dos distúrbios eletrolíticos que ocorrem com mais frequência na clínica médica. A

ocorrência estimada é de 20% nos pacientes hospitalizados. Em pacientes ambulatoriais, a utilização de diuréticos tiazídicos é associada à hipocaliemia em 10 a 40% dos casos.

ETIOLOGIA/CLASSIFICAÇÃO

As hipopotassemias apresentam diversas causas, que estão relacionadas no Quadro 78.1, de acordo com o mecanismo fisiopatológico. A causa mais comum é a administração de diuréticos. A ingestão deficiente pode contribuir para hipopotassemia, mas quase nunca é uma causa isolada dessa condição.

QUADRO 78.1 Causas de hipopotassemia

Translocação do potássio para o líquido intracelular

- Administração de dose de insulina antes da coleta de amostra de sangue
- Alcalose metabólica
- Medicamentos: agentes β_2 -adrenérgicos, teofilina, intoxicação por cloroquina ou verapamil
- Paralisia periódica familiar hipopotassêmica
- Tireotoxicose
- Reposição de fatores deficientes na anemia megaloblástica
- Ingestão acidental excessiva de bário
- Exercício físico vigoroso

Perda renal

Com acidose metabólica

- Acidose tubular distal
- Acidose tubular proximal
- Cetoacidose diabética
- Inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida)
- Ureterossigmoidostomia

Com alcalose metabólica

- Vômitos/drenagem nasogástrica
- Diuréticos
- Pós-hipercapnia
- Excesso de mineralocorticoides
- Hiperaldosteronismo primário e secundário
- Síndrome de Cushing
- Síndrome de Gitelman
- Síndrome de Bartter
- Síndrome de Liddle

Sem um distúrbio acidobásico específico

- Recuperação de necrose tubular aguda
- Diurese pós-desobstrução
- Diurese osmótica
- Deficiência de magnésio
- Medicamentos: aminoglicosídeos, cisplatina, penicilina sódica, anfotericina B
- Algumas leucemias

Perda extrarrenal

- Diarreia
- Uso abusivo de laxantes
- Fístulas gastrintestinais
- Adenoma viloso do intestino grosso
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Sudorese profusa

PATOGÊNESE

O potássio (K) é um íon fundamental na fisiologia do organismo. Além de ser importante na composição da osmolaridade intracelular, tem papel central no funcionamento de células de tecidos excitáveis, como neurônios, células musculares esqueléticas, lisas e cardiomiócitos (Fig. 78.1). Essas células apresentam vários canais iônicos dependentes do potencial elétrico transmembrana, cujo principal determinante é o gradiente de concentração de potássio entre

o meio intra e o extracelular. Essas células são também as primeiramente afetadas nos distúrbios de potássio.

A quantidade de K corporal é de cerca de 3.000 mEq (± 50 mEq/kg de peso). Desse total, 98% está no líquido intracelular (em uma concentração de ± 150 mEq/L) e apenas 2% no líquido extracelular (LEC), em uma concentração que deve ser mantida em uma faixa estreita de 3,5 a 5,5 mEq/L para o adequado funcionamento das células.

Mecanismos de homeostase do potássio

Os dois sistemas que atuam na regulação da homeostase do potássio são os seguintes:

Balanço externo de potássio

Nesse sistema, a excreção de potássio é regulada de forma a igualar a ingestão desse íon.

Excreção renal

Cerca de 90% do potássio da dieta é excretado pelos rins. O potássio é livremente filtrado pelos glomérulos e completamente reabsorvido ao longo dos túbulos. Assim, sua excreção urinária pode ser compreendida como decorrente da secreção pelos túbulos distal e coletor. A Figura 78.2 mostra a célula principal do túbulo coletor, responsável pela secreção tubular de potássio em troca da reabsorção de sódio (Na).

Aldosterona, aporte de sódio tubular ao néfron distal, alto fluxo urinário, aumento da concentração de potássio no líquido (LIC) intracelular e alcalose metabólica estimulam a secreção tubular de potássio. A aldosterona é produzida pelas suprarrenais em resposta à hipercaliemia e à angiotensina II. Por isso, condições clínicas que afetem esses fatores podem causar distúrbios da calemia.

Em casos de insuficiência renal crônica, ocorre um aumento da secreção de potássio, de forma que, na ausência de outros fatores, geralmente não há hipercaliemia grave até que o ritmo de filtração glomerular seja menor do que 10 mL/min.

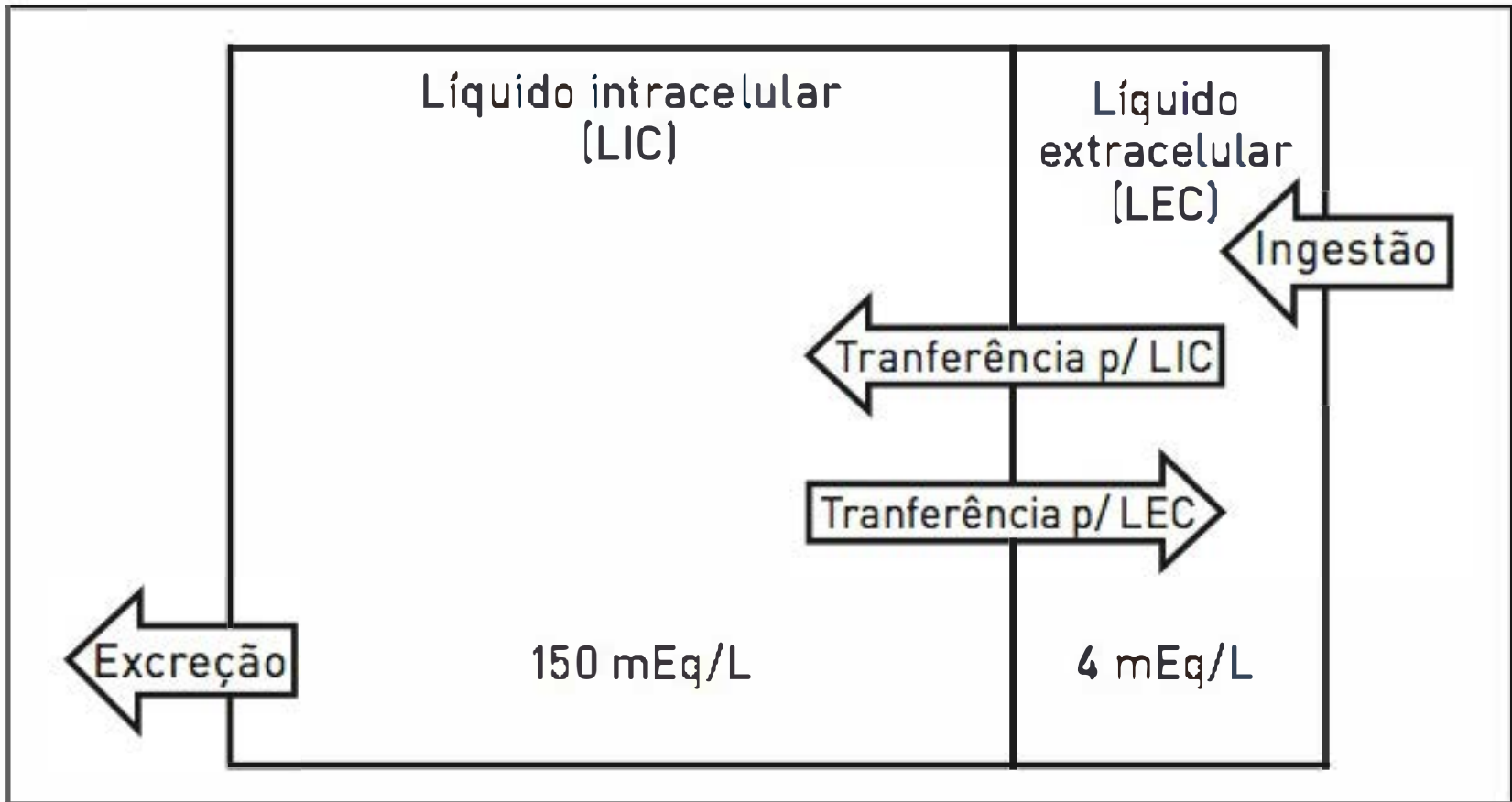


FIGURA 78.1 Distribuição e equilíbrio do potássio corporal.

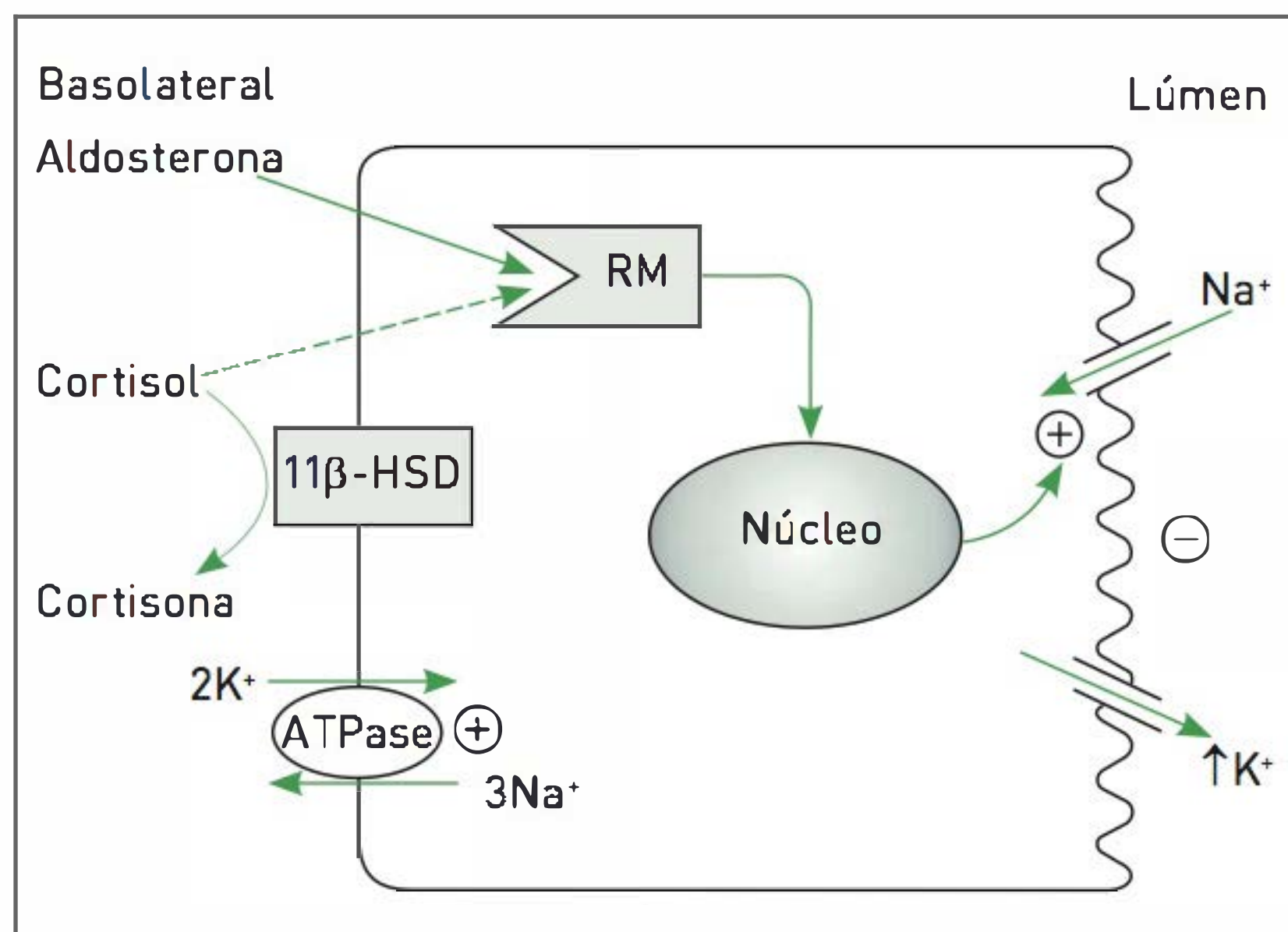


FIGURA 78.2

Mecanismo de secreção de potássio na célula principal do túbulo coletor.

RM, receptor mineralocorticoide; 11β-HSD, 11β desidrogenase hidroxiesteroide.

Excreção intestinal

Os 10% restantes de potássio são excretados nas fezes pelos intestinos delgado e grosso por meio de secreção, a qual é estimulada pela aldosterona. Essa excreção é pouco significativa em indivíduos saudáveis, mas pode aumentar em até quatro vezes no paciente com insuficiência renal crônica e contribuir, embora não seja suficiente, para o balanço de potássio.

Balanço interno de potássio

Esse balanço ocorre pela transferência de potássio entre o LIC e o LEC através da membrana plasmática. Diferentemente do balanço externo, cuja resposta demora 6 a 12 horas, essa troca acontece em poucos minutos.

Fisiologicamente, a transferência de potássio para o LIC é estimulada pela insulina e pela adrenalina (por meio dos receptores β_2 -adrenérgicos). Ambas estimulam a Na/K-ATPase universalmente presente nas células e responsável por transferir Na para o LEC e K para o LIC. Já o estímulo α -adrenérgico proporciona a transferência de K do intra para o extracelular.

Alterações do equilíbrio acidobásico também modificam o balanço interno de potássio por meio de troca com o hidrogênio (H). Em caso de alcalose metabólica, há saída de H para o LEC na tentativa de manter o pH e consequentemente a transferência de potássio para o intracelular. A alcalose aumenta também a perda renal de K por elevar sua concentração na célula tubular.

Já em casos de acidose metabólica, parte do excesso de H entra nas células (onde será tamponado) em troca do potássio que sai para o LEC, causando aumento dos níveis séricos. Esse efeito é mais acentuado em pacientes com acidoses hiperclorêmicas, uma vez que as células

são pouco permeáveis ao cloro e a saída de potássio do LIC também ocorre para manter a eletroneutralidade. Nas ocorrências de acidoses que o indivíduo apresenta ânion *gap* normal (p. ex., cetoacidose, acidose láctica), há um ânion orgânico que é capaz de entrar nas células, o que reduz a necessidade de saída de K para manter a eletroneutralidade. De forma geral, para cada redução do pH em 0,1, há um aumento de 0,5 mEq/L na calemia.

A hiperosmolaridade sérica também pode causar saída de potássio das células por ocasionar saída de água para o LEC e consequente aumento da concentração de potássio no LIC. Em média, para cada aumento de 10 mOsm/L na osmolaridade plasmática, ocorre aumento de 0,6 mEq/L na calemia.

- A mínima parte do estoque corporal de potássio é mensurável por estar no plasma (2% do total).
- A excreção de potássio é uma função tubular renal, regulada por aldosterona, já que todo potássio filtrado no glomérulo é reabsorvido.
- Antes da sua retirada do organismo, o potássio absorvido é transferido para o LIC através da insulina, a fim de evitar mudanças bruscas na concentração sérica, o que poderia acarretar arritmia cardíaca.
- O balanço interno de potássio (transferência entre o LIC e o LEC) é influenciado por vários fatores: insulina, adrenalina, concentração de H^+ e osmolaridade.

O sistema de estoque de K^+ funciona como um modelo bicompartimental, com um compartimento grande (o LIC) ligado a um menor (o LEC), e este ligado a uma porta de entrada, potássio da alimentação, e uma saída principal, por meio da urina. Outras portas de saída, como o suor e as fezes, são geralmente irrelevantes.

Hipopotassemia por translocação

Dois mecanismos normalmente regulam os níveis de potássio em resposta às variações. O primeiro é a insulina, que, em níveis altos (como após as refeições), atua acelerando o trocador Na/H e, por aumentar o Na intracelular, estimula indiretamente a Na^+/K^+ ATPase, que transfere potássio para o LIC. As catecolaminas β -adrenérgicas também podem induzir a transferência de potássio do compartimento extra para o LIC, porém esse mecanismo é menos evidente, mas deve envolver ativação da Na^+/K^+ ATPase.

Hipopotassemia por perda renal

Praticamente todo o processo de regulação da excreção de K é realizado no túbulo coletor cortical. Ele necessita de um gradiente elétrico para a secreção de K e um fluxo tubular adequado para eliminá-lo.

Um mecanismo muito importante envolve as células justaglomerulares renais, as quais liberam renina, estimulando a ativação hepática da angiotensina I, que, por sua vez, é convertida em angiotensina II nos pulmões. Esta estimula a zona glomerulosa suprarrenal a produzir aldosterona. A ação desse último hormônio ocorre sobre os ductos coletores corticais, promovendo a secreção de potássio e a reabsorção de Na por meio dos canais epiteliais de sódio (ENaC).

A hipopotassemia não evidencia de modo fidedigno o estoque corporal total do íon. Quando há hipopotassemia, grandes perdas de K^+ total, da ordem de centenas de miliequivalentes, podem implicar em modestas reduções na concentração plasmática do íon. Isso ocorre porque o LIC paulatinamente cede potássio ao LEC, embora a calemia nunca chegue a ser normalizada.

Deve-se considerar que somente 2% do potássio corporal localiza-se fora da célula. Ou seja, se a hipocaliemia não ocorrer devido a uma grande transferência do íon para o LIC, portanto, por balanço negativo de K, ela evidencia um grande déficit de potássio corporal total.

↓ K de 0,3 mEq/L → ↓ 100 mEq K^+ total

Qualquer situação que causar aporte maior de sódio ou fluxo urinário ao túbulo coletor cortical ocasiona perda maior de potássio. Quando diuréticos são administrados, ocorre exatamente esse processo. Uma reabsorção menor de Na nos túbulos precedentes resulta em um maior aporte de Na e fluxo urinário ao túbulo coletor cortical. O aumento do fluxo tubular acaba por “lavar” o túbulo e, com isso, reduz a concentração de K^+ local.

Pacientes com hipopotassemias por perda renal de potássio apresentam-se com potássio urinário alto (> 20 mEq/L em urina de 24 horas ou > 20 mEq/g de creatinina em amostra isolada). Em contraste, naqueles com hipopotassemias por perda extrarrenal, o potássio urinário é baixo (< 20 mEq/L em urina de 24 horas ou < 20 mEq/g de creatinina em amostra isolada) devido à conservação renal do íon.

Considerando-se as causas por perdas renais, é comum a classificação da hipopotassemia de acordo com o distúrbio acidobásico subjacente. As hipopotassemias que estão associadas à perda renal de potássio e à alcalose constituem um desafio diagnóstico.

■ Hipopotassemia por perda extrarrenal

A perda de potássio por meio de suor ou fezes é normalmente de pouca quantidade. No entanto, nas situações de diarreia intensa ou mesmo sudorese intensa, essa perda pode ser significativa. Os vômitos intensos também podem ser uma causa de hipocaliemia, secundária à hipovolemia, e estimulação dos sistema renina-angiotensina com maior secreção de aldosterona, que, pelo estímulo de absorção de Na via receptores ENaC, secundariamente aumentam a secreção de potássio. Os diuréticos, como já comentado, são as fontes que mais causam perda de potássio e hipocaliemia.

QUADRO CLÍNICO

Os indivíduos com hipopotassemia em geral não apresentam sintomas, principalmente quando o distúrbio é leve (potássio sérico entre 3,0 e 3,5 mEq/L). Com uma hipopotassemia mais grave, surgem sintomas inespecíficos, como fraqueza, lassitude e constipação. Quando os níveis de potássio estão abaixo de 2,5 mEq/L, retenção urinária, íleo paralítico e rabdomiólise podem ocorrer. Se os níveis estão mais baixos ainda, os pacientes podem apresentar paralisia ascendente e, de forma eventual, comprometimento da função ventilatória.

O músculo cardíaco também é afetado. As arritmias, incluindo a fibrilação ventricular, são, com frequência, as manifestações que mais determinam mortalidade. Outro efeito sobre o aparelho cardiovascular desse distúrbio é o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica quando não há restrição da ingesta de sódio. Em pacientes com cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca ou hipertrofia ventricular esquerda, entretanto, níveis de hipopotassemia leve a moderado aumentam o risco de arritmias, principalmente nos que utilizam digitálicos (digoxina). A administração de diuréticos (em especial tiazídicos) está associada a um maior risco de morte súbita.

A alcalose metabólica geralmente está associada à hipopotassemia. Porém, quando é causada por diarreia, pode estar associada à acidose metabólica. A alcalemia (ou alcalose) faz com que ocorra passagem de prótons (H^+) do interior para o exterior das células em troca do K^+ , induzindo, assim, a hipopotassemia.

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas manifestam-se conforme o tempo de exposição, a intensidade da hipocaliemia e a predisposição à arritmia cardíaca. Eles começam a se apresentar com potássio menor que 3,0 mEq/L. Os principais tecidos e órgãos afetados são os seguintes:

- **Endócrino:** intolerância à glicose e hiperglicemia.
- **Renal:** alcalose metabólica, hipocitraturia, poliúria, cistos renais.
- **Músculo:** fraqueza, apenas com potássio menor que 2,5 mEq/L, iniciando nas extremidades dos membros inferiores e ascendendo com a piora da hipocaliemia ou por tempo de exposição. A progressão do quadro pode acarretar câibras, rabdomiólise e mioglobinúria. Se houver acometimento da musculatura respiratória, pode ocorrer falência pulmonar por paralisia. O acometimento da musculatura gastrointestinal pode resultar em íleo paralítico, distensão abdominal, náuseas e vômitos.
- **Alterações no ECG:** a hipocaliemia causa hiperpolarização do potencial de repouso transmembrana da célula muscular, facilitando a despolarização (saída do potássio intracelular) e dificultando a repolarização (retorno do potássio para o LIC). Portanto, há batimentos atriais e ventriculares precoces. Outras alterações que também ocorrem são as seguintes (Fig. 78.3):

- Depressão do segmento ST;
- Diminuição da amplitude da onda T;
- Formação de onda T-U;
- Alargamento da onda P;
- Em casos mais graves: encurtamento do QRS, depressão grave do segmento ST, inversão de onda T.

O comprometimento muscular em pacientes com hipopotassemia decorre do fato de o potássio intracelular desempenhar um papel central na geração do potencial de repouso transmembrana. É a difusão passiva do potássio do interior para o exterior da célula, a favor de um gradiente de concentração, a responsável pela maior fração desse potencial.

DIAGNÓSTICO

Inicialmente, devem ser realizados anamnese e exame físico detalhados, objetivando a verificação do uso de drogas perdedoras de potássio, perdas gastrintestinais, sudorese excessiva, poliúria, baixa ingesta de alimentos que contenham potássio e desidratação, hipovolemia ou hipotensão arterial.

Para diferenciar a hipocaliemia de origem **renal da não renal**, devem-se analisar amostras de sangue e urina coletadas no mesmo momento (5, 8, 9, 12). Nos casos de perda extrarrenal, a excreção renal de potássio está reduzida. A análise da condição do rim como causador ou não desse distúrbio iônico pode ser realizada por meio dos seguintes exames:

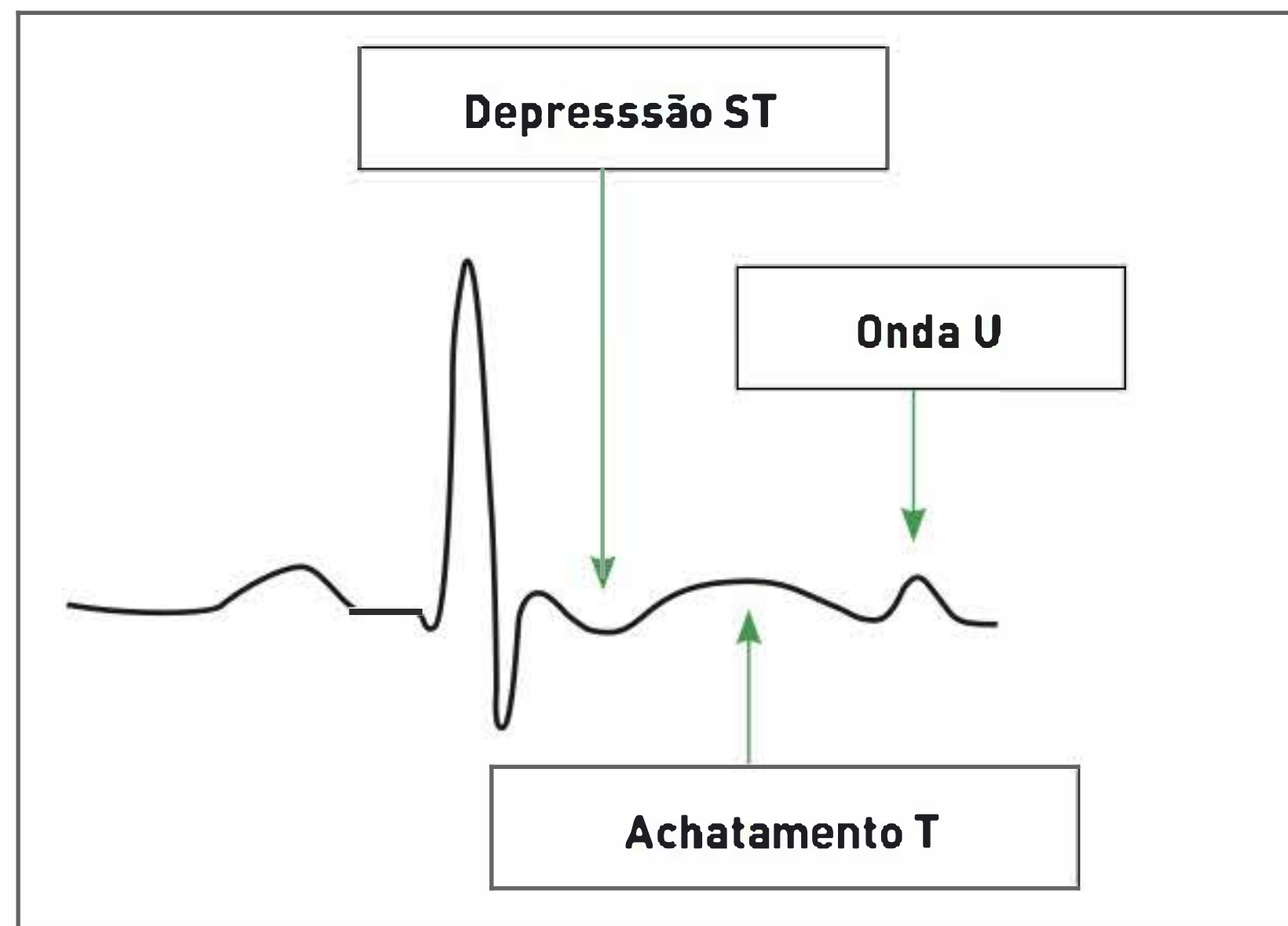


FIGURA 78.3

Alterações visíveis no eletrocardiograma causadas pela hipocaliemia.

- Urina de 24 horas: sódio, potássio.
 - Havendo ingesta adequada de sódio (Na urinário > 100 mEq/dia), uma dosagem de potássio urinário de mais de 20 mEq/dia em um paciente com hipocaliemia indica uma perda urinária excessiva de potássio.
- Fração de excreção de potássio (FeK).
 - Pode ser utilizada, embora seja pouco precisa.
 - É realizada coleta de amostra de urina e sangue simultaneamente.
 - potássio e creatinina são dosados em amostras de sangue e urina.
 - Fórmula: $\frac{K(u) \times creatinina(s) \times 100}{K(s) \times creatinina(u)}$
 - Hipocaliemia de causa extrarrenal: FeK de menos de 8%
 - Hipocaliemia por perda urinária (renal): FeK de mais de 12%
- Gradiente transtubular de potássio (TTKG): índice para mensurar a atividade secretória de potássio pelo rim.
 - Há menos fatores de confusão.
 - É realizada coleta de amostra de urina e sangue simultaneamente.
 - A amostra de urina não deve ser hipotônica e o sódio urinário (amostra) deve estar acima de 40 mEq/L.
 - Fórmula: $\frac{K(u) \times osmolaridade(s)}{K(s) \times osmolaridade(u)}$
 - Hipocaliemia de causa extrarrenal: TTKG de menos de 2.
 - Hipocaliemia de por perda urinária (renal): TTKG de mais de 10.

Na Figura 78.4 é apresentado um roteiro diagnóstico de hipocaliemia.

ABORDAGEM DA HIPOCALIEMIA

A hipocaliemia evidencia um significativo déficit intracelular de potássio, em que está localizada a maior parte desse cátion. Portanto, a reposição deve ser de grande quantidade, já que os estoques intracelulares serão preenchidos inicialmente para que somente depois o potássio sérico seja normalizado (Tab. 78.1).

Antes de iniciar a reposição, alguns cuidados e avaliações devem ser realizados (Quadro 78.2).

Seleção da solução

A escolha da solução depende do ânion perdido concomitantemente:

- KCl: perda de cloreto e com alcalose metabólica.
 - Colher de chá: 50 a 65 mEq de K.
 - Tabletes: liberação lenta.
 - Raramente: lesão ulcerativa ou estenótica do trato gastrointestinal (TGI).
 - Bicarbonato de K: acidose metabólica.
 - Citrato de K: acidose tubular renal.
 - Fosfato de K: cetoacidose diabética.

Rota de administração

- Preferência: via oral.
- Via venosa:
 - Impossibilidade da via oral.
 - Hipocaliemia grave.
 - Repercussão grave: arritmias cardíacas, tetraplegia, insuficiência respiratória, rabdomiólise.
 - Solução normal de KCl: 2 mEq KCl/mL.
 - 20 a 40 mEq/L ou 10 a 20 mL em 1 L.
 - Em concentração maior (> 60 mEq/L): evitar veia periférica.
 - Evitar uso de solução glicosada.

TABELA 78.1 Déficit de potássio corporal total

[K] sérico (mEq/L)	↓ K (mEq/70 kg)
3,5	125-250
3,0	150-400
2,5	300-600
2,0	500-750

QUADRO 78.2 Princípios da abordagem da hipocaliemia

- Avaliar risco/benefício da abordagem**
- Gravidade e velocidade da hipocaliemia
 - Sintomas de hipocaliemia ou alteração no ECG
 - Hipocaliemia ameaçadora: arritmias cardíacas, IAM, intoxicação digitálica, fraqueza muscular grave, paralisia, insuficiência respiratória
 - Função renal e volume urinário
- Determinar a urgência**
- Preferência por via oral
 - Administração intravenosa somente se houver:
 - Acesso enteral indisponível
 - Necessidade urgente de reposição de K
- Situações especiais**
- Se houver acidose metabólica, tratar a hipocaliemia antes da correção da acidose
 - Se houver alcalose metabólica com hipovolemia, evitar reposição volêmica vigorosa

Taxa de administração

- Hipocaliemia leve: bem tolerado se não houver digital ou hepatopatia grave:
 - Correção da causa de base.
 - Dose de 60 a 80 mEq/dia.
- Hipocaliemia grave ou com sintomas e alterações no ECG:
 - VO: ↑K 1 a 1,5 mEq/L após o uso de 40 a 60 mEq/dia.
 - Efeito modesto e temporário na correção do potássio.
 - Reposição IV: não exceder 10 a 20 mEq/h sem monitoração.

Prevenção da hipocaliemia

- Pacientes em uso de diuréticos:
 - Consideração da suspensão de diuréticos.
 - Diminuição da ingesta de sódio.
 - Diurético poupador de K.
 - Betabloqueador, inibidor do sistema renina-angiotensina.
- Drenagem gástrica:
 - Inibidor da bomba de prótons.
 - pH gástrico entre 3 e 4.

TRATAMENTO

O manejo desses pacientes tem como objetivo corrigir a deficiência de potássio sérico. Em geral, a hipopotassemia está associada à alcalose metabólica, e administra-se **cloreto de potássio** (KCl) para tratamento de reposição oral de potássio. Entretanto, nos casos em que essa condição é concomitante à acidose (p. ex., acidose tubular renal),

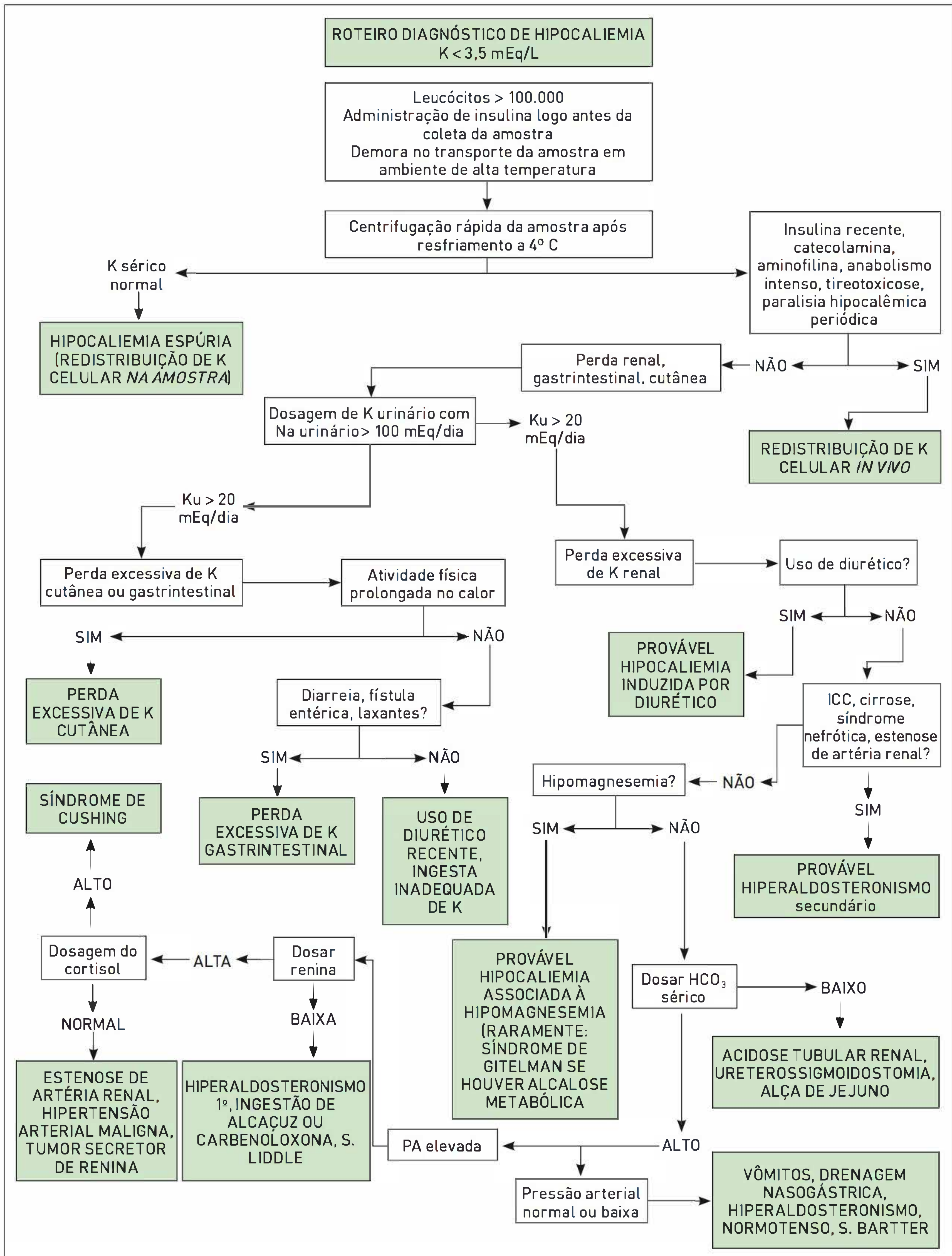


FIGURA 78.4

Mecanismo de secreção de potássio na célula principal do túbulo coletor.

pode ser conveniente administrar potássio na forma de um sal de citrato (**citrato de potássio**) ou solução de Schooll, que contém ácido cítrico e citrato de sódio. Sempre que possível, a reposição deve ser realizada por via oral.

Quando for indispensável a infusão de cloreto de potássio, deve-se atentar para os riscos, pois a hipopotassemia iatrogênica transitória pode causar parada cardíaca em assistolia. As indicações mais evidentes de terapia urgente com potássio são para pacientes com paralisia periódica hipopotassêmica, paralisia pela depleção intensa de potássio, hipopotassemia grave no período pré-operatório de uma cirurgia de emergência e infarto agudo do miocárdio com extrassístoles ventriculares.

Caso, após a realização da reposição de potássio, não ocorra a reposição dos estoques sistêmicos e a correção da hipopotassemia, deve-se investigar a existência concomitante de deficiência de magnésio, pois sabe-se que a hipomagnesemia dificulta a correção do distúrbio do potássio. Tal informação é ainda mais relevante quando se observa que os diuréticos, que são uma causa comum de hipopotassemia, também provocam hipomagnesemia.

Uma maneira efetiva de restaurar os níveis de potássio em indivíduos que utilizam diuréticos tiazídicos ou de alça é associar a administração de diuréticos poupadores de potássio, tais como amilorida, triantereno e espirolactona. Uma outra medida é estimular a ingestão de alimentos ricos em potássio (p. ex., frutas secas, nozes, abacate, espinafre, tomate, cenoura, brócolis, couve-flor, batata, banana, kiwi, laranja, manga, carne).

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente foi submetida à uma hidratação intravenosa vigorosa e à correção do potássio. Houve melhora do quadro de vômitos e da oligúria, mas ela desenvolveu poliúria (7 mL/kg/h), com persistência em níveis menores da alcalose metabólica. Quando foi prescrita hidratação venosa de manutenção, a paciente voltou a apresentar piora da alcalose metabólica, sem atingir os níveis evidenciados na admissão hospitalar. Apesar da reposição de K^+ , ela manteve hipocaliemia leve. Os outros exames realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes:

- Renina de 3,4 (0,3 a 2,1 ng/mL/h)
- Aldosterona: 1º exame de 29 ng/dL e 2º exame de 31 ng/dL (até 17 ng/dL)
- Cortisol de 18 µg/dL (0,4 a 22 µg/dL)
- Fração excretada K de 38% (4 a 14%)

- Fração excretada de sódio de 3,2 (0,3 a 1,8%)
- Cálcio/creatinina urinária de 2,3 (> 0,2).

Os distúrbios metabólicos evidenciados pelos exames foram:

Alcalose metabólica, hiponatremia, hipocaliemia, sendo que é pouco provável que o quadro gastrointestinal possa justificar esses distúrbios.

Em geral, muitos distúrbios eletrolíticos dessa importância apresentam um defeito metabólico de origem renal associado. A alcalose metabólica por perda gastrointestinal ocorre pela produção compensatória de bicarbonato gerada pela secreção de H^+ no suco gástrico, mas sem a posterior reabsorção nos segmentos distais do colo. Dificilmente apresentaria valores significativos, a não ser por períodos prolongados de perda gástrica. Além disso, o suco gástrico é hiposmolar, com baixa concentração de sódio e potássio. Portanto, a perda por vômitos pode gerar hipernatremia, e não hiponatremia. A hipocaliemia pode ser causada por perda de conteúdo gástrico, mas principalmente é resultante da caliurese induzida pela alcalose metabólica, devido à bicarbonatúria, retraindo K^+ na luz tubular (manutenção de eletroneutralidade), do bloqueio do permutador de K-H, diminuindo a reabsorção de potássio no segmento distal do néfron e do hiperaldosteronismo devido à resposta à contração de volume dos pacientes com perda de líquidos sem reposição adequada. A hipocaliemia persistente é um fator mantenedor da alcalose metabólica, uma vez que gera uma transferência de H^+ para o LIC, a fim de realizar manutenção da osmolaridade da célula, facilitando a reabsorção de bicarbonato nos túbulos renais. Também aumenta a produção renal de amônia, elevando a capacidade de perda de H^+ titulável pela urina.

Com a remissão do quadro gastrointestinal, não houve correção total da alcalose metabólica e da hipocaliemia. Essa evolução evidencia que o distúrbio eletrolítico pode ser o fator que causou o quadro clínico ou que tanto a alcalose quanto a hipocaliemia apresentam a mesma etiopatogênese. O rápido desenvolvimento de oligúria para poliúria demonstra uma possível causa renal do distúrbio, evidenciando um defeito tubular associado. Essa poliúria não pode ser atribuída à recuperação de função renal de insuficiência renal aguda, já que não há evidência de elevação das escórias renais, como observado nos exames de escórias renais na admissão da paciente.

Diante dos achados clínicos, dos exames realizados e da evolução do caso, o diagnóstico estabelecido foi de síndrome de Bartter neonatal tipo 1.

Por ser um distúrbio genético, o tratamento é de suporte e por toda a vida.

- Suplementação de potássio: a grande perda de potássio é de difícil correção, sendo recomendado uso de

cloreto de potássio, já que os dois íons são eliminados em grande quantidade na urina. A utilização de citrato de potássio não é recomendada por aumentar o risco de alcalose na conversão de citrato em bicarbonato.

- Diurético poupador de potássio (espironolactona): o hiperaldosteronismo secundário ao quadro piora a hipocaliemia, fator mantenedor da alcalose metabólica. É comum o uso de doses elevadas, podendo mesmo alcançar 300 mg/dia.
- Anti-inflamatório não esteroide: a síndrome de Bartter está associada à uma grande produção de prostaglandina pela medula renal. O nível elevado de prostaglandina tecidual contribui para indução de natriurese existente nessa síndrome. A administração de anti-inflamatórios (indometacina) que inibem a cicloxigenase, fundamental na via de produção das prostaglandinas, diminui a natriurese e a hiperclorúria nesses casos. A dose varia de acordo com a resposta e a tolerância de cada paciente.

LEITURAS RECOMENDADAS

Cohn JN, Kowey PR, Welton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2429-36.

Genari FJ. Hypokalemia. *N Eng J Med*. 1998;339(7):451-8.

Graciano ML, Lugon JR. Hipopotassemia. In: Barros E, Gonçalves LF, organizadores. *Nefrologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 125-44.

Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):619-25.

Groeneveld JHM, Sijpkens YWJ, Lin SH, Davids MR, Halperin ML. An approach to the patient with severe hypokalaemia: the potassium quiz. *QJM*. 2005;98(4):305-16.

Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet*. 1998;352(9122):135-40.

Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2649-52.

Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron*. 2002;92 Suppl 1:28-32.

Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hypokalemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1184-90.

Salem MM, Batlle DC. Hyperkalemia and hypokalemia. *Curr Pract Med*. 1999;8(2):1443-53.

Schaefer TJ, Wolford RW. Disorders of potassium. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(3):723-47.

Smelie WSA, Shaw N, Bowlees R, Taylor A, Howell-Jones R, McNully CAM. Best practice in primary care pathology: review 9. *J Clin Pathol*. 2007;60(9):966-74.

Thomé FS, Guimarães JF, Barros E. Distúrbios hidreletrolíticos. In: Xavier RM, Dora JM, Souza CFM, Barros E, organizadores. *Laboratório na prática clínica: consulta rápida*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 459-66.

Unwin R, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(2):75-84

Hipercaliemia

André de Sousa Alvarenga
Milton Soares Campos Neto
Pedro Augusto Macedo de Souza

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 62 anos, portadora de diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial, úlcera gástrica, insuficiência renal crônica (creatinina média: + 2,0 mg/dL), que utiliza insulina, enalapril, anlodipino, hidroclorotiazida, omeprazol, metformina, suspendeu o uso de omeprazol (não era fornecido pelo posto de saúde). Após um final de semana em que ingeriu bebida alcoólica e feijoada, a paciente iniciou quadro de vômitos frequentes e dor epigástrica em queimação, seguido de hematêmese, fraqueza e prostração. Na admissão à unidade de emergência, apresentou-se gemente, desidratada, hipocorada, com pressão arterial de 110/70 mmHg, frequência cardíaca de 72 bpm, bulhas normorrítmicas e normofonéticas, taquidispneica, sem alterações da ausculta pulmonar, dor à palpação epigástrica, sem sinais de irritação peritoneal.

Os exames laboratoriais realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes: glicemia de 445 mg/dL, ureia de 115 mg/dL, creatinina de 2,8 mg/dL, sódio de 131 mEq/L, potássio de 7,9 mEq/L, gasometria arterial: pH de 7,25, PaCO₂ de 26 mmHg, HCO₃ de 12 mg/dL, BE de -9,0.

Pode-se observar o eletrocardiograma realizado após a internação da paciente na emergência na Figura 79.1.

DEFINIÇÃO

A hiperpotassemia, ou hipercaliemia, é definida pela concentração plasmática de potássio (K) acima de 5,5 mEq/L. Antes de iniciar a abordagem do paciente, é importante descartar o diagnóstico de pseudo-hipercaliemia, que é decorrente da liberação *in vitro* de K pelas células sanguíneas. Tal fato pode ocorrer devido à hemólise, mas também por trombocitose ou leucocitose significativa.¹⁻³

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de hipercaliemia em pacientes hospitalizados está entre 1 e 10%. Quando os valores ultrapassam 6,5

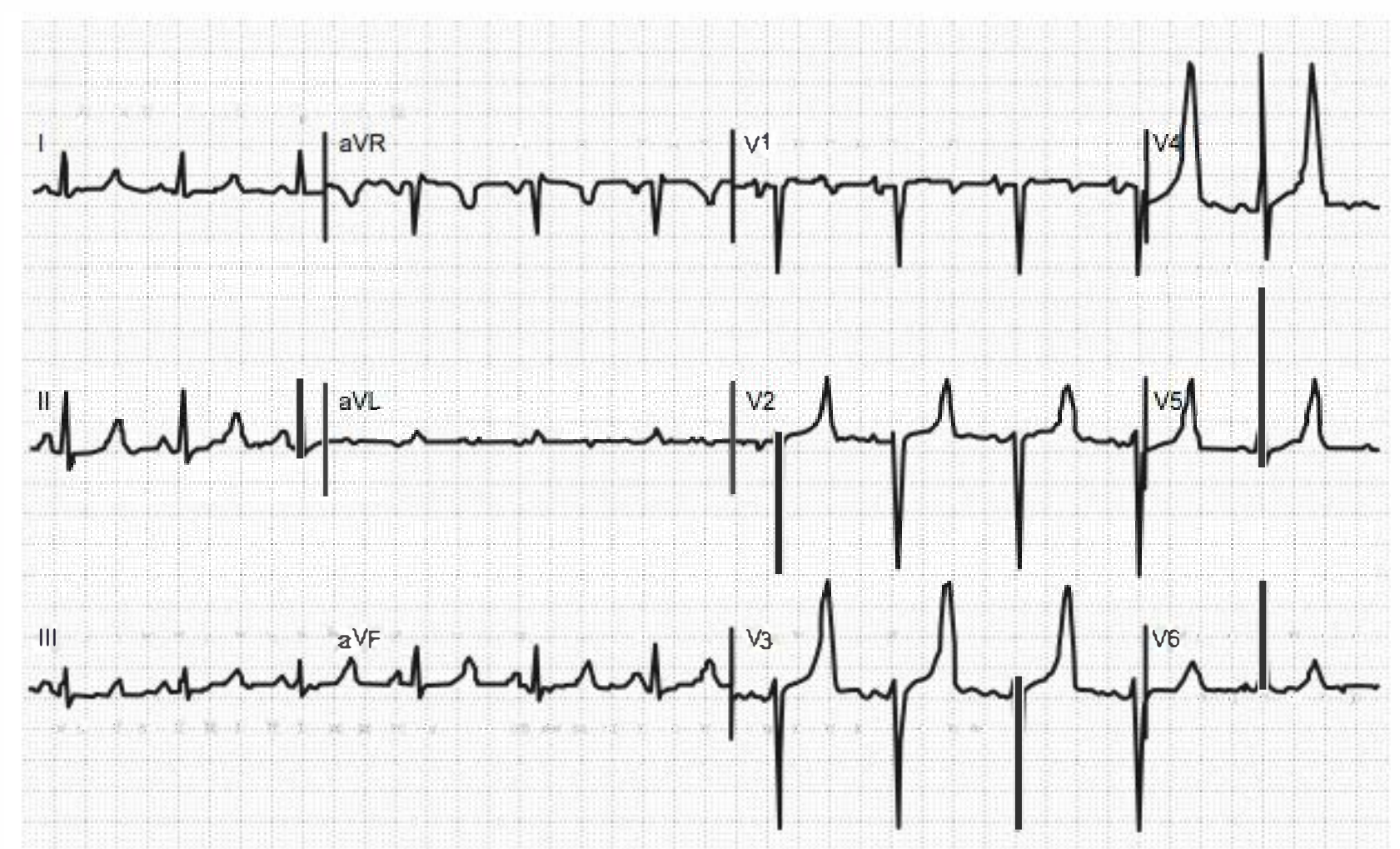


FIGURA 79.1
 Eletrocardiograma da paciente.

mEq/L, a hiperpotassemia é potencialmente fatal devido às arritmias que podem ser desencadeadas.²

PATOGÊNESE

O sistema de estoque de K⁺ funciona como um modelo bicompartimental (fig 79.2): o intracelular (onde se encontram 98% do K do organismo) ligado ao extracelular (onde se encontram os 2% restantes), com uma porta de entrada (K da alimentação) e uma saída (principalmente pela urina e pequena quantidade pelo intestino). A saída do K do organismo é estimulada principalmente pela ação renal da aldosterona. Em pacientes com insuficiência renal crônica, observam-se mecanismos adaptativos para aumentar a excreção de K pelos néfrons remanescentes e também pelo intestino.⁴⁻⁸

Dois sistemas atuam na regulação da homeostase do K:

Balanco externo de K: neste sistema, a excreção de K é regulada de forma a igualar sua ingestão. Cerca de 90% do K da dieta são excretados pelos rins, principalmente por estímulo da aldosterona. Adaptação à aumento do aporte de K ocorre em 6-12 horas.

Balanco interno de K: este balanço se dá pela transferência de K entre o extra e o intracelular através da membrana plasmática. Diferentemente do balanço externo, esta troca ocorre em poucos minutos. A transferência de K para o intracelular é estimulada pela insulina e pela adrenalina (através dos receptores adrenérgicos β_2). Já a acidose metabólica leva a saída do K do intra para o extracelular através de troca com H⁺.

Os mecanismos fisiopatológicos da hiperpotassemia envolvem alterações do balanço externo de K (aumento do aporte ou redução de sua excreção do organismo) e/ou do balanço interno (redução da captação celular de K ou transferência do K intracelular para o extracelular) (Quadro 79.1).

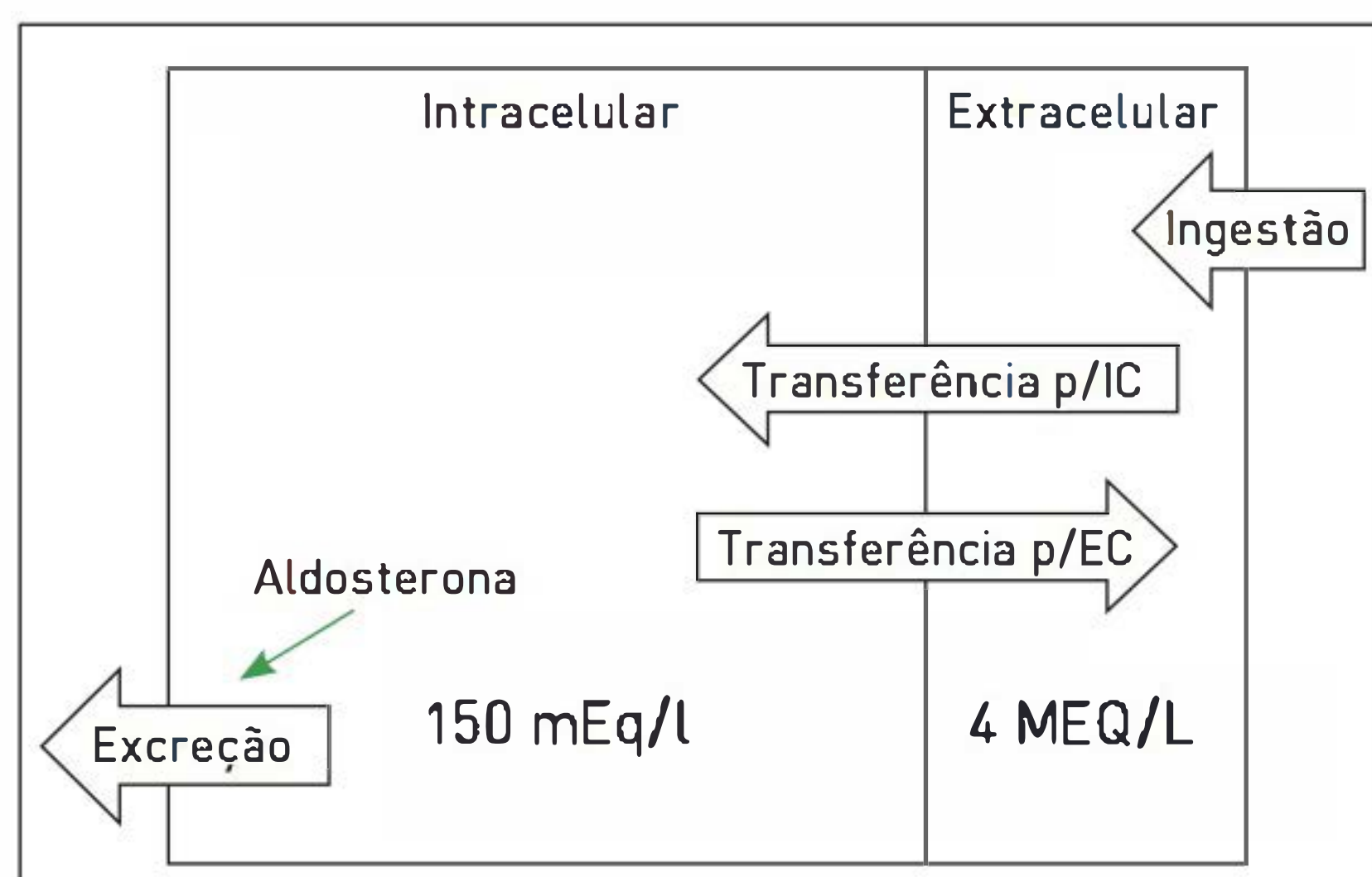


FIGURA 79.2
Distribuição corporal do potássio.

Quando os valores séricos do potássio aumentam, a relação do potássio intracelular/extracelular diminui. Essa situação influencia o potencial de repouso das células excitáveis, pois este fica menos negativo, ou seja, mais próximo do limiar de excitação. Então, a célula torna-se despolarizada, e a velocidade de condução diminui, aumentando o ritmo de repolarização. O resultado final dessas alterações na polarização das células excitáveis é o desenvolvimento das arritmias cardíacas, e essa é a principal causa de morte dos pacientes com hiperpotassemia.

Causas de hipercalemia

As causas mais frequentes de hipercalemia são a insuficiência renal aguda ou crônica e as ocasionadas por drogas poupadoras de potássio.⁹⁻¹²

A hipercalemia pode ser ocasionada pela diminuição da excreção renal, como nos pacientes com perda da função de filtração glomerular como na insuficiência renal aguda (IRA) e na Doença Renal Crônica (DRC) assim como nas doenças endócrinas onde ocorre uma diminuição da aldosterona como na doença de Addison. O hipoaldosteronismo também pode ocorrer por diminuição da produção de renina, neste caso conhecido como hipoaldosteronismo hiporreninêmico, observado nos pacientes diabéticos e nas nefrites intersticiais.^{8,13-16}

Outra causa comum de hipercalemia é o uso de inúmeros medicamentos, como: diuréticos poupadores de potássio com ação no ducto coletor, tipo amilorida ou triantereno, que inibem a absorção de sódio por fechamento dos canais de sódio na membrana apical. Essa inibição impede a secreção de potássio. Outro diurético que pode induzir a hipercalemia, especialmente nos pacientes com perda de função renal, é a espironolactona que bloqueia a ação da aldosterona. O trimetoprim, usado em associação com o sulfametoxazol, tem estrutura química semelhante a amilorida, podendo levar a hipercalemia especialmente quando usado em doses altas nos pacientes com Aids e na presença de DRC.^{9,17}

Geralmente a história clínica e análise detalhada das medicações (Quadro 79.2) e dieta do paciente são suficientes para indicar a causa da hipercalemia.

QUADRO CLÍNICO

O paciente pode permanecer assintomático quando ocorrem pequenas elevações dos níveis plasmáticos. Os sintomas são geralmente observados com concentração sérica de potássio maior do que 6,5 mEq/L. Nesse momento, é importante a avaliação da história e a realização do exame

QUADRO 79.1 Causas de hipercaliemia

Pseudo-hipercaliemia

- Hemólise
- Trombocitose (> 500.000/mL)
- Leucocitose grave (> 70.000/mL)
- Abrir e fechar a mão repetidamente com torniquete
- Trauma durante a punção venosa

Alterações do balanço externo

- Aumento do aporte de K:
Oral
Intravenoso
- Redução da excreção de K:
Deficiência de aldosterona: insuficiência suprarrenal, hipoaldosteronismo hiporreninêmico (diabetes, Aids), pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2
Resistência à ação tubular da aldosterona: nefrite tubulointersticial crônica, nefropatia obstrutiva, anemia falciforme, pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1
Insuficiência renal aguda ou crônica
Redução de aporte de Na ao túbulo coletor: reduzido volume circular efetivo (ICC) associado à utilização de drogas que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona

Alterações do balanço interno

- Redução da captação celular de K:
Deficiência de insulina
Bloqueio β-adrenérgico não seletivo: medicamentos
Inibição da Na/K-ATPase: medicamentos
- Transferência de K do intra para o extracelular:
Lise celular: rabdomiólise, lise tumoral, hemólise intravascular
Estados hiperosmolares: hiperglicemia, hipernatremia
Acidose metabólica
Paralisia periódica hipercalêmica: doença autossômica dominante (rara)

QUADRO 79.2 Medicamentos que causam hipercaliemia

Balanço externo

- Redução da excreção de K:
 - Bloqueio do canal epitelial de Na: amilorida, triantereno, trimetoprima, pentamidina
 - Bloqueio da síntese de aldosterona: IECAs, inibidores de renina, AINEs, inibidores da cicloxigenase-2, tacrolimus, heparina
 - Bloqueio do receptor de aldosterona: espironolactona
 - Bloqueio da Na/K-ATPase do néfron distal: ciclosporina

Balanço interno

- Redução da captação celular de K:
 - Bloqueio β-adrenérgico não seletivo: propranolol, timolol, nadolol, etc.
 - Inibição da Na/K-ATPase: digitálicos (intoxicação)
 - Inibição da liberação de insulina: somatostatina
- Transferência de K do intra para o extracelular:
 - Lise celular: cocaína, estatinas (rabdomiólise); quimioterápicos (lise tumoral)
 - Agentes despolarizantes: succinilcolina

DIAGNÓSTICO

Os exames laboratoriais são fundamentais para o diagnóstico de hipercaliemia, pois este depende da dosagem de potássio no sangue.⁷ Além disso, é necessária a realização de outros exames, tais como hemograma, creatinina, bicarbonato/gasometria arterial. Em alguns casos, deve-se efetuar exames adicionais para o esclarecimento diagnóstico, principalmente nos pacientes com hipercaliemia crônica, cuja causa está relacionada ao balanço externo, e não às trocas com o intracelular.¹³⁻¹⁶

Eletrocardiograma

Alterações progressivas no eletrocardiograma são as primeiras manifestações dessa condição. Primeiramente, há diminuição do intervalo QT e onda T apiculada, devido à repolarização precoce ventricular.¹⁻³ Em seguida, ocorre lentificação da condução miocárdica, com achatamento da onda P, aumento do intervalo P-R, alargamento do QRS e depressão do segmento ST. Finalmente, a hipocodutividade causa bloqueios, bradiarritmias, fibrilação ventricular (por mecanismo de reentrada) e assistolia (Fig. 79.3).

Potássio urinário, fração de excreção e gradiente transtubular

Deve-se diferenciar o aporte excessivo de potássio da redução de excreção renal. Uma excreção urinária reduzida de potássio separaria as causas relacionadas à produção/ação reduzidas da aldosterona das secundárias ao aumento do aporte externo ou interno (intracelular), nas quais a excreção estaria aumentada.^{3,5,17}

físico, além da solicitação de um eletrocardiograma. As manifestações clínicas mais sérias são as que envolvem o coração.⁸ A hipercaliemia despolariza a membrana celular, diminuindo a condução ventricular e a duração do potencial de ação, podendo resultar em fibrilação ventricular.^{8,13,14}

SINAIS E SINTOMAS

Existem poucos sinais e sintomas em pacientes com hipercaliemia leve. Eles ocorrem apenas com níveis mais elevados.

Entre eles, estão fraqueza, parestesias, arreflexia e anormalidades no eletrocardiograma.

A paresia de músculos esqueléticos em geral ocorre apenas com níveis de K maiores do que 7 mEq/L. Inicialmente, ela manifesta-se nos membros inferiores e progride para o tronco e para os membros superiores. Muito raramente, há fraqueza da musculatura respiratória.¹⁻³

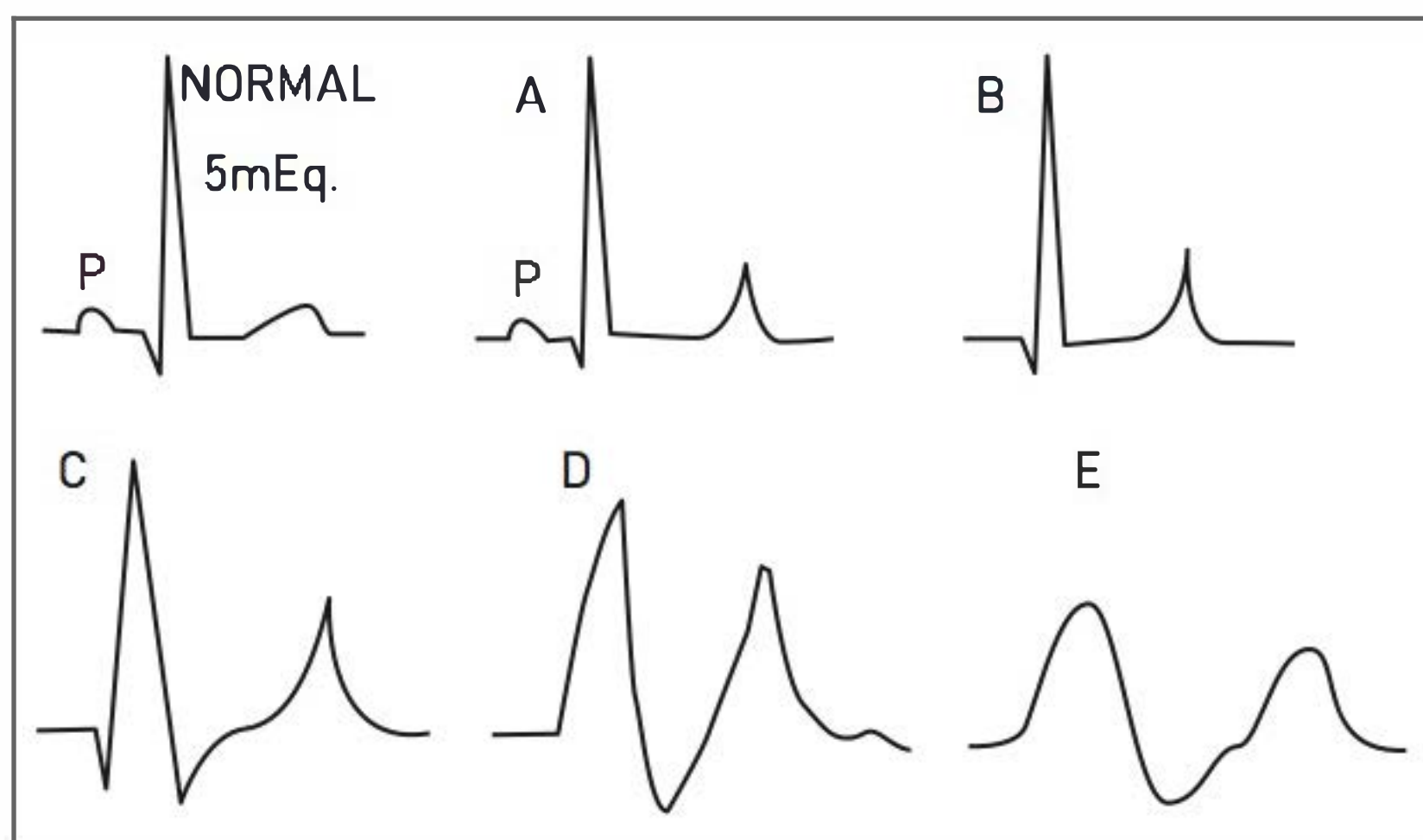


FIGURA 79.3

Eletrocardiograma de paciente com hipercaliemia.

Porém, a medida da concentração urinária de K ou a fração de excreção de potássio (FeK) apresentam valor limitado, pois os resultados obtidos são de interpretação duvidosa, uma vez que mesmo valores elevados podem estar inapropriados para os níveis de potássio sérico. Na Tabela 79.1, pode-se verificar como esses índices são calculados.

O gradiente transtubular de potássio (GTTK) evidencia melhores resultados nessa situação. Parte-se do princípio de que, em casos de hipercaliemia, a resposta renal adequada corresponde a um aumento da excreção de K, e, caso isso não esteja ocorrendo, provavelmente há deficiência de aldosterona ou resistência à sua ação. Para tal, o GTTK deve ser obtido antes de se iniciar o tratamento, e é acurado desde que a osmolaridade urinária seja maior do que a sérica e a [Na] na urina de mais de 25 mEq/L.¹⁷

O GTTK representa quantas vezes a concentração potássio na urina é maior do que a do sangue no néfron distal ($[K]_{\text{urina}}/[K]_{\text{plasma}}$), inserindo-se as osmolaridades para corrigir o efeito da absorção tubular de água que ocorre nesse segmento e eleva a concentração de potássio urinária.^{3,17}

$$\text{GTTK} = \frac{[K]_{\text{urina}} \times \text{osmolaridade plasmática}}{[K]_{\text{plasma}} \times \text{osmolaridade urinária}}$$

- O valor basal do GTTK em indivíduos normais varia de 6 a 8. Veja a seguir o significado para valores fora desta faixa:
 - Hipercaliemia com GTTK maior do que 10 sugere causa ligada a aporte aumentado de K.
 - Hipercaliemia com GTTK menor do que 7 sugere causa relacionada à reduzida excreção renal de K (hipoaldosteronismo ou resistência à ação tubular da aldosterona, IRC/IRA, reduzido aporte de Na ao túbulo coletor).

Nos casos de hipercaliemia com $\text{HTTK} < 7$, duas das causas de redução da excreção renal são facilmente identificáveis – IRC/IRA (exames de função renal) ou baixo aporte de Na ao túbulo coletor por redução de volume circular efetivo (pacientes hipovolêmicos, com ICC grave ou cirrose). Resta, portanto, diferenciar o hipoaldosteronismo da resistência à ação tubular da aldosterona.

Para isso, pode-se comparar o valor basal do GTTK com outro medido 4 horas após a administração de 0,05 mg de fludrocortisona. Um aumento de mais de 6 vezes sugere deficiência de aldosterona, já que houve uma resposta tubular adequada ao mineralocorticoide.

TRATAMENTO

O tratamento específico é escolhido conforme a causa da hipercaliemia, podendo ser suspensão de medicamentos, orientação dietética, reposição de glico e mineralocorticoides, uso de diuréticos.^{9-12,18}

Já o tratamento de paciente com elevação sérica de potássio, que pode gerar consequências fatais, pode ser realizado de acordo com o fluxograma da Figura 79.4 (ver também Tab. 79.2).

Estabilização miocárdica

Para estabilização miocárdica, utiliza-se o cálcio (Ca), que pode antagonizar diretamente os efeitos de redução da excitabilidade celular causados pelo potássio. Essa medida não reduz o nível sérico de potássio.

Indica-se essa medida para pacientes com alterações no eletrocardiograma evidenciando alto risco de arritmias graves nos próximos 30 a 60 minutos (tempo necessário para a ação das medidas que realizam transferência do K para o intracelular). Essas alterações são alargamento de QRS ou desaparecimento da onda P, e as que ocorrem posteriormente a elas. A existência apenas de ondas T apiculadas não indica o uso dessa terapia. O paciente deve ter monitoração cardíaca contínua.

- Gluconato de cálcio a 10%: utiliza-se uma ampola, 10 mL, intravenosamente em 2 a 3 minutos. Deve-se monitorar as alterações no eletrocardiograma. Caso persistam, a dose pode ser administrada novamente após 5 minutos. O início da ação é quase imediato. Pode ser utilizado cloreto de cálcio a 10%, 10 mL, mas, nesse caso, deve-se preferir acesso central devido a maior risco de irritação venosa, extravasamento e necrose tecidual.

Balanço interno

Utilizam-se medidas que proporcionam a transferência do potássio para o LIC, causando redução temporária dos

TABELA 79.1 Equações utilizadas para diagnóstico de pacientes com hipercaliemia

Teste	Fórmula	Interpretação na hipercaliemia	Observações
Fração de excreção de potássio (FeK)	$(U_k/S_k) \times 100\% / (U_{cr}/Scr) \text{ ou } [U_r \times Scr/S_k \times U_{cr}] \times 100$	FEp < 10%: indica causa renal FEp > 10%: indica causa extrarrenal	Valores podem aumentar na DRC
Gradiente transtubular de potássio	$[(U_k)/(U_{osm}/S_{osm})]/S_k \text{ Ou } (U_k \times S_{osm})/(S_k \times U_{osm})$	< 6 - 8: causa renal > 6 - 8 causa extrarrenal	Valores podem aumentar na DRC

U_k, potássio urinário; S_k, potássio sérico; U_{cr}, creatinina urinária; Scr, creatinina sérica; U_{osm}, osmolaridade urinária; S_{osm}, osmolaridade sérica.

Fonte: Hollander – Rodriguez e Carvert.¹

níveis séricos até que se inicie a retirada do potássio do organismo. As medicações podem ser administradas isoladamente ou em conjunto para potencializar o resultado. Cada uma delas causa uma redução de 0,5 a 1,5 mEq/L na calemia.

- Insulina: insulina regular, 10 UI, associada a soro glicosado hipertônico (SGH) a 50%, 100 mL, intravenoso, em 20 minutos, seguida de soro glicosado isotônico (SGI) a 5%, 100 mL/h, para evitar hipoglicemia tardia. A redução do potássio sérico é iniciada em 15 minutos e dura cerca de 4 a 6 horas. Para pacientes com glicemia maior que 300 mg/dL, pode-se utilizar a insulina regular em bólus, IV, sem a necessidade do soro glicosado.
- β2-agonistas: salbutamol (5 mg/mL): 20 mg (4 mL), associado à 4 mL de soro fisiológico (SF) a 0,9%, por micronebulização, em 10 minutos. A ação é iniciada

em 30 minutos e dura cerca de 4 a 6 horas. Podem ser utilizados 0,5 mg de salbutamol em solução venosa.

- Bicarbonato de sódio a 8,4%: 50 mL, IV, em 5 minutos. A dose pode ser repetida em 30 minutos se for necessário. O efeito é maior em pacientes com acidose metabólica hiperclorêmica, mas reduzido em pacientes com insuficiência renal dialítica.

Balanço externo

Para balanço externo, são utilizadas medidas com o objetivo de retirar potássio do organismo, por meio de excreção renal, intestinal ou métodos dialíticos.

Excreção renal. Em pacientes com diurese/função renal presentes, pode-se utilizar diurético de alça e soro fisiológico, que, em conjunto, reduzem a absorção e aumentam a secreção tubular de potássio. O uso de soro

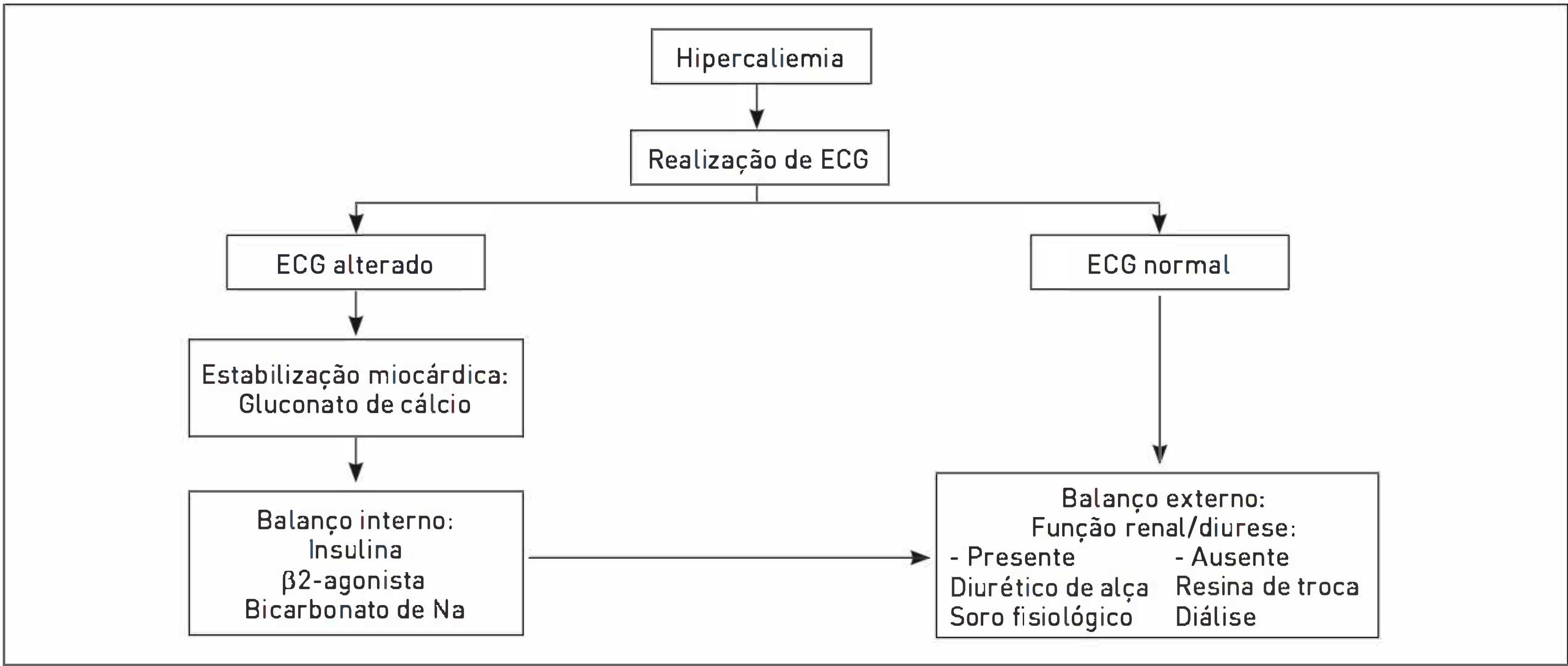


FIGURA 79.4 Fluxograma para tratamento de pacientes com elevação sérica de potássio.

TABELA 79.2 Medicações utilizadas no tratamento agudo de pacientes com hipercaliemia

Medicação	Dose	Início	Mecanismo de ação	Tempo do efeito	Observações
Gluconato de cálcio	10-20 mL de solução a 10%, IV, em 10 min	Imediato	Estabilização da membrana das células do miocárdio. Protege o miocárdio de arritmias	30 min	Pode piorar a intoxicação digitalica
Insulina	Insulina regular, 10 unidades, IV, em 50 mL de glicose a 50%	15-30 min	Desloca o k para o intracelular	2-6 h	Considerar o uso de soro glicosado a 5% para prevenir hipoglicemia
Albuterol	20 mg em 4 mL de soro fisiológico, nebulização por 10 minutos	15-30 min	Desloca o k para o intracelular. Adjuvante ao uso de insulina	2-3 h	Usar a forma concentrada de 5 mg/mL
Furosemida	40-80 mg, IV	15 min a 1 h	Aumenta a excreção de potássio	4 h	Efetivo se a função renal estiver adequada. Usar solução fisiológica se houver hipovolemia
Poliestireno de cálcio (Sorcal®)	20-40 g, em 15-30 mL (70% sorbitol), divididos em 4-6 x/dia Enema de 50-75 g dissolvidos em 100 mL água	1-2 h	Remove potássio do intestino na troca com cálcio	4-6 h	O enema apresenta melhor resultado se puder ser retido por 2 h. Pode-se repetir o procedimento a cada 4 h

fisiológico também evita a hipovolemia, que pode ser induzida pelo uso do diurético.

Excreção intestinal. Em pacientes oligoanúricos que não respondem ao diurético, pode-se utilizar uma resina de troca, que não é absorvida e ocasiona a secreção intestinal de potássio em troca de Na ou Ca. Emprega-se essa medida até que seja possível iniciar outra maneira mais efetiva de remover potássio, geralmente tratamento dialítico.

Poliestirenosulfonato de cálcio (Sorcal®): envelope de 30 g. Dose: 15 g diluído em água, via oral, 3 a 4 vezes ao dia. Pode, ainda, ser utilizado como enema, mas, sempre que possível, deve-se preferir a via oral, pois os resultados são melhores.^{12,18}

Diálise. É o tratamento definitivo para pacientes portadores de insuficiência renal ou que não responderam às outras medidas anteriormente citadas.

Hemodiálise: geralmente é a modalidade de escolha, pois remove K muito mais rapidamente do que a diálise peritoneal, podendo retirar de 25 a 50 mEq/h. O uso de medidas que transfiram potássio para o LIC pode reduzir a eficiência dessa remoção, e possivelmente se deve utilizar um agente único (p. ex., insulina) nessa situação. Deve-se, ainda, atentar para possíveis arritmias decorrentes da rápida redução do nível sérico de potássio.

A primeira medida terapêutica a ser realizada na hiperpotassemia aguda, uma emergência médica, é a proteção miocárdica contra arritmias. Para isso, recomenda-se a infusão intravenosa de **gluconato de cálcio a 10%**, pois o cátion cálcio age no potencial de ação da fibra muscular cardíaca, prevenindo as arritmias. A ação é imediata, e a duração é de uma hora. Essa medida não modifica os valores séricos de potássio.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A excreção de potássio é uma função tubular, dependente de aldosterona, que, por sua vez, otimiza a capacidade de excreção de potássio pela célula tubular coletora (adaptação por mudança do fenótipo da célula). Portanto, o déficit de filtração glomerular (*creat*: 2,8) dessa paciente não é suficiente para gerar uma hipercaliemia isoladamente. Entretanto, outros fatores também contribuíram, nesse caso, para o desenvolvimento de hipercaliemia, como os seguintes:

- Ingesta excessiva de alimentos ricos em potássio – no história clínica, há relato de ingestão de feijão (feijoada) em grande quantidade, alimento rico em potássio.

- Uso de enalapril – o IECA (enzima conversora de angiotensina) causa bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, podendo reduzir a capacidade excretora renal de potássio.
- Hipovolemia – a paciente era hipertensa, não apresentando controle adequado dessa condição, e, na admissão na unidade de emergência, teve pressão arterial de 110/70 mmHg, podendo indicar uma hipovolemia secundária aos vômitos e à hematêmese. A hipovolemia gera uma resposta renal, elevando a absorção de água e sódio no túbulo proximal, diminuindo significativamente a oferta de Na no túbulo coletor, onde, por meio da aldosterona, seria permutado com potássio. A baixa quantidade de sódio disponível interfere na capacidade renal de excreção de potássio em casos de hipercaliemia.
- Acidose metabólica – a acidose metabólica, nesse caso, tendo como principal fator a hiperglicemia, associada a pior regeneração de bicarbonato pelo déficit de função renal, utiliza, na rede de tamponamento de H^+ , o meio intracelular, diminuindo o seu conteúdo de potássio e contribuindo para elevação do potássio sérico.

A paciente, apesar das alterações eletrocardiográficas relacionadas à hipercaliemia, não apresenta sinais de risco de morte ou de arritmia cardíaca ameaçadora. Portanto, as medidas de transferência de potássio não são necessárias, inclusive diminuem a eficiência na remoção de potássio, pois transferem esse cátion para o LIC. Devem-se realizar medidas de remoção de potássio, tais como as seguintes:

- Excreção intestinal (resina de troca) – indicada quando a função renal/diurese está ausente e um suporte dialítico imediato não está disponível.
- Diálise – indicada quando a função renal é mínima ou quando não há ausência de diurese para remoção de potássio.
- Excreção renal – aumenta a excreção renal de potássio através de elevação do fluxo sanguíneo renal (correção da hipovolemia com soro fisiológico), aumento da oferta de sódio no túbulo coletor para permuta com potássio, bloqueio da reabsorção do potássio filtrado pelos túbulos (diuréticos de alça).

Essa paciente pode estar oligúrica devido à hipovolemia, e possivelmente deve aumentar a diurese após infusão de SF a 0,9%. A correção da volemia com extensa infusão de soro com monitoração adequada deve ser suficiente para redução do potássio. A correção da hiperglicemia com insulina auxilia na redução da hipercaliemia, pois ao proporcionar a entrada de glicose para o meio intracelular, o potássio também é transferido.

As medidas que foram adotadas, no caso, são as seguintes:

- Infusão de 4 L de SF a 0,9%, em 24 horas.

- Suspensão do enalapril.
- Furosemida – 40 mg, IV, bólus, dose única.
- Correção da glicemia com insulina regular.

O nível de potássio, 24 horas depois, foi de 5,3 mEq/L.

REFERÊNCIAS

1. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF Jr. Hyperkalemia. *Am Fam Physician*. 2006;73(2):283-90.
2. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):917-24.
3. Allon M. Disorders of potassium. In: Greenberger A. *Primer on kidney diseases*. 5th ed. Philadelphia: National Kidney Foundation; 2009. p. 108-17.
4. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):387-93.
5. Du Bose T, Hamm L. Acid-base and electrolyte disorders: a companion to Brenner and Rector's the kidney. Philadelphia: Saunders; 2002.
6. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):619-25.
7. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalemia. *BMJ*. 2009;339:b4114.
8. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3246-51.
9. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351(6):585-92.
10. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ*. 2010;182(15):1631-5.
11. Weir MA, Juurlink DN, Gomes T, Mamdani M, Hackam DG, Jain AK, et al. Beta-blockers, trimethoprim-sulfamethoxazole, and the risk of hyperkalemia requiring hospitalization in the elderly: a nested case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1544-51.
12. Watson M, Abbott KC, Yuan CM. Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1723-6.
13. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med*. 2005;20(5):272-90.
14. Garces EO, Thomé FS, Balbinotto A, Rech C, Barros E. Nefrologia. In: Stefani SD, Barros E, organizadores. *Clínica médica: consulta rápida*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 395-444.
15. Seguro AC. Hiperpotassemia. In: Barros E, Gonçalves LF, organizadores. *Nefrologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 145-52.
16. Perazella M. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med*. 2000;109(4):307-14.
17. Choi MJ, Zyadeh FN. The utility of the transtubular Potassium Gradient in the Evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):424-6.
18. Kim H, Han S. Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron*. 2002;92 Suppl 1:33-40.

Doença renal crônica

Rachel Bregman

Renata de Souza Mendes

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 54 anos, 70 kg, 1,60 m de altura, hipertensa, tabagista, com história de diabetes melito tipo 2 há 12 anos, é encaminhada para o ambulatório. Há cinco anos ela apresenta microalbuminúria. A paciente evidencia creatinina sérica de 1,1 mg/dL. Ao realizar exames, são observados proteinúria de 2.800 mg/g de creatinina e creatinina sérica de 1,7 mg/dL, colesterol total de 265 mg/dL, lipoproteína de alta densidade (LDL) de 130 mg/dL e hemoglobina glicosilada de 7,8%. A pressão arterial é de 155/90 mmHg. Ela está utilizando metformina, 850 mg, três vezes ao dia, sinvastatina, 40 mg/dia, e hidroclorotiazida, 25 mg/dia.

DEFINIÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome progressiva e, por isso, causa perda de parte da função renal. A DRC é determinada por filtração glomerular (FG) de menos de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ com duração de três meses ou mais. As alterações das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim estão associadas à FG. A velocidade dessa perda é variável e pode ser modificada, dependendo do tratamento. Quando a FG apresenta níveis inferiores a $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, estabelece-se a doença renal terminal (DRT), e os indivíduos afetados necessitarão de terapia renal substitutiva (TRS), em diferentes momentos, para sobreviverem.

EPIDEMIOLOGIA

A DRC é, atualmente, considerada um problema de saúde pública mundial. No Brasil, a incidência e a prevalência de DRT estão aumentando, e os custos do tratamento são muito elevados.

Os óbitos ocorrem principalmente por causas cardiovasculares e, em geral, antes de o paciente atingir o estágio terminal da DRC. Estudos indicam que essas complica-

ções podem ser prevenidas e/ou tratadas quando a DRC é diagnosticada precocemente e as medidas preventivas são implementadas.

O aumento da ocorrência de DRC nos países desenvolvidos tem sido de 5 a 8% ao ano. Dois fatores são importantes para esse aumento: o envelhecimento da população e a epidemia de diabetes tipo 2. Estima-se atualmente que haja cerca de 160 milhões de portadores de diabetes melito (DM) em todo o mundo, e a previsão é de que esse número dobre em 20 anos. Além disso, é provável que países em desenvolvimento apresentem maior taxa de pacientes com DM. Nos Estados Unidos, a incidência anual da DRC é de 336 pacientes por milhão de habitantes por ano. Na Inglaterra, esta dobrou, na última década, atingindo a cifra de 100 novos pacientes para cada milhão de população. A média europeia é de 135 pacientes por milhão de habitantes. Dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia¹ evidenciaram uma prevalência de 383 pacientes em tratamento dialítico por milhão de habitantes. Nota-se também o crescimento de aproximadamente 40% no número de pacientes em diálise no período de 2000 a 2006.

Uma questão relevante é o fato de saber-se apenas o número de pacientes que está realizando TRS. Entretanto, estudos observam que o número de portadores de comprometimento da função renal em diferentes graus,

na fase pré-diálise, é muito maior. Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) estimam que 11 a 16%² de toda a população mundial adulta apresentaria algum grau de comprometimento da função renal. Essa é a população que deve ser identificada precocemente, pois a prevenção primária ainda pode ser realizada.

SINAIS E SINTOMAS

Independentemente da doença de base, observam-se vários sinais e sintomas característicos dessa síndrome ao longo de seu desenvolvimento, como os seguintes:

- Anemia
- Acidose metabólica
- Dor óssea
- Hipertensão arterial
- Proteinúria
- Poliúria, noctúria
- Náuseas, vômitos, alterações cognitivas, sonolência, coma, nas fases avançadas da doença renal, estágio V
- E quadro de uremia

PATOGÊNESE

Em pessoas normais, a função renal é o somatório da função de milhões de unidades (néfrons) que cada indivíduo apresenta. Qualquer agressão que acarrete a perda irreversível de alguns néfrons resulta em DRC. Portanto, essa definição serve tanto para pacientes que perderam 10% da função renal global, quanto para os que perderam 90%. Além disso, sintomas e sinais específicos da doença, bem como alterações de exames laboratoriais, ocorrem de maneira sequencial e conforme o grau de comprometimento renal existente. Deve-se salientar que, se um indivíduo perde mesmo que pequena parte da função renal total, ele desenvolverá perda total, sendo esta diretamente proporcional ao tratamento e à precocidade do seu início. A identificação precoce e o tratamento adequado da disfunção renal possibilitam o impedimento da instalação da doença ou o retardamento de sua evolução, o impedimento da ocorrência de complicações, a melhora da qualidade de vida dos pacientes e a diminuição dos custos do tratamento. Na maioria das vezes, os indivíduos não sabem que são portadores de doença renal em fase inicial. Aqueles que perdem mais de 90% da função renal não apresentam capacidade de se manterem vivos e devem realizar tratamento com terapia renal substitutiva (TRS) ou ser submetidos ao transplante renal.

No Brasil, as principais causas da DRC são hipertensão arterial (HA) e diabetes melito (DM); juntas, essas condições são responsáveis por 60% das causas de DRC.

Entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da DRC, está a proteinúria. Essa talvez seja a alteração mais significativa quanto à possibilidade de reversão da doença renal. Infelizmente, a avaliação da proteinúria não é muito difundida, e muitos indivíduos não têm diagnóstico realizado precocemente. Deve-se atentar para esse fato, pois a proteinúria é um fator de risco modificável para a progressão da DRC se o tratamento for estabelecido. Os níveis tensionais a serem atingidos também são importantes na progressão da doença e relacionam-se diretamente com a existência ou não de proteinúria. A nefropatia diabética, que ocorre em cerca de 20 a 40% dos pacientes com DM, pode ter seu desenvolvimento alterado substancialmente se a proteinúria for detectada e tratada de forma precoce.

Inúmeros estudos observaram também que é possível reduzir a velocidade de progressão da DRC em indivíduos diabéticos e não diabéticos por meio do controle da HA. Hoje existe um arsenal terapêutico de baixo custo e de fácil acesso, que possibilita a intervenção na progressão da doença renal, não justificando que o tratamento não seja implementado precocemente.

Classificação da DRC

A Sociedade Brasileira de Nefrologia referendou a classificação de DRC, proposta pela National Kidney Foundation, em sua publicação *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI).^{3,4} Nessa classificação, a DRC foi dividida em cinco estágios estabelecidos conforme a FG (Tab. 80.1). O uso universal da classificação padronizou os estágios da doença e definiu condutas e metas para o tratamento, facilitando a avaliação das intervenções adotadas.

Uma considerável mudança proposta pelas diretrizes e bastante aplicada foi a utilização de fórmulas para estimativa do cálculo da FG, não havendo mais a necessidade de se utilizar a coleta da urina de 24 horas. Essa abordagem facilitou muito a avaliação da função renal para os médicos e principalmente para os pacientes, uma vez que a coleta de urina de 24 horas apresenta, como maior dificuldade, erros frequentes devido à coleta inadequada.

Como é possível observar na Tabela 80.1, os estágios 1 e 2 incluem os pacientes portadores de função renal normal ou levemente diminuída. A inclusão desses indivíduos na classificação de DRC tem grande importância, pois, nesses grupos, há os que apresentam possibilidade de tratamento e reversão da doença de base. Em outras palavras, nesses estágios, pode-se realizar a prevenção primária.

Aproximadamente 5 a 8% da população com DRC apresenta FG entre 30 e 59 mL/min/1,73m² (estágio 3). Ao longo dos últimos oito anos, observou-se que os pacientes nesse estágio apresentaram perfis clínicos e laboratoriais muito distintos. Na avaliação da progressão da doença renal, os indivíduos com FG de menos de 45 mL/min/1,73m²

TABELA 80.1 Classificação da doença renal crônica

Estágio	Descrição	FG (mL/min/1,73 m²)
1	*Lesão renal com FG normal ou aumentada	≥ 90
2	*Lesão renal com FG levemente diminuída	60-89
3	*Lesão renal com FG moderadamente diminuída	30-59
4	*Lesão renal com FG gravemente diminuída	15-29
5	Doença renal terminal	≤ 14

* Lesão renal: alterações na anatomia patológica ou marcadores de dano, como proteinúria persistente, hematúria persistente ou exame de imagem alterado.

evidenciaram risco de evolução maior quando comparados aos com FG acima desse valor. A partir dessas evidências, sugeriu-se a subdivisão do estágio 3 em 3a (FG entre 59 e 45 mL/min/1,73m²) e 3b (entre 44 a 29 mL/min/1,73m²). Esta ainda não foi adotada oficialmente, porém já é utilizada na prática diária.

■ Fórmulas utilizadas para cálculo da FG

A determinação da FG é a principal etapa na abordagem do indivíduo com DRC, pois é o marcador da progressão desta e da eficiência do tratamento instituído. A perda anual da FG não deve ser de mais de 4 mL/min/ano.

O *clearance* de creatinina que foi utilizado por muitos anos na prática clínica diária para avaliação da FG e evolução da DRC foi substituído pelas estimativas da FG. As fórmulas preconizadas pelas diretrizes são as de Cockcroft-Gault (CG) e a equação simplificada do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)⁵ (Quadro 80.1). A grande vantagem que proporciona a fórmula do MDRD é que, para utilizá-la, não é necessária a informação do peso corporal do indivíduo.

No Brasil, a fórmula do MDRD foi testada em uma população de 262 pacientes, evidenciando que não houve diferença na utilização das equações de CG ou MDRD.⁶ Salienta-se que o uso de constante para negros só é aplicado para a população americana. E, no Brasil, conforme observado, essa variável não deve ser aplicada. Deve-se considerar que essas fórmulas foram desenvolvidas para indivíduos com diminuição da função renal (FG < 60 mL/min) e eutróficos. Dessa forma, em situações especiais (pacientes obesos, desnutridos, amputados), essas fórmulas não são adequadas para a estimativa da FG, e o *clearance* de creatinina com coleta de urina de 24 horas pode ser necessário.

QUADRO 80.1 Fórmulas para o cálculo da filtração glomerular

Cockcroft-Gault (CG)

FG (mL/min) = (140 - idade x peso corporal em Kg)/72 x creatinina x (0,85, se mulher)

MDRD simplificada

FG (mL/min/1,73 m²) = 186 x (Scr)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} x (0,742, se mulher)

CKD-EPI

Mulher:

Se creatinina < 0,7 mg/dL: GFR (mL/min/1,73 m²) = 144 x SCr/0,7^{-0,329} x 0,993^{idade}

Se creatinina > 0,7 mg/dL: GFR (mL/min/1,73 m²) = 144 x SCr/0,7 - 1,209 x 0,993^{idade}

Homem:

Se creatinina < 0,9 mg/dL: GFR (mL/min/1,73 m²) = 141 x SCr/0,9 - 0,411 x 0,993^{idade}

Se creatinina > 0,9 mg/dL: GFR (mL/min/1,73 m²) = 141 x SCr/0,9 - 1,209 x 0,993^{idade}

Scr: creatinina sérica.

Recentemente, uma nova fórmula foi desenvolvida, pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).⁵ Segundo os autores, ela apresenta mais acurácia na estimativa da FG e equações distintas para pacientes com creatinina normal e alterada, permitindo, assim, estimar a FG em pacientes com função renal acima de 60 mL/min.

■ Microalbuminúria e proteinúria

Pesquisa de microalbuminúria

O Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDO-QI)^{3,4} recomenda investigações de proteinúria rotineiramente em indivíduos com risco de desenvolver DRC. Esses indivíduos são os portadores de DM, HA, doenças autoimunes, aqueles com história familiar de doença renal e aqueles com mais de 60 anos. Para investigação de doença renal, devem-se verificar os seguintes fatores:

- Função renal – avalia-se a função renal por meio da dosagem da creatinina sérica para estimar a FG com as equações de CG ou do MDRD simplificada.
- Sedimento urinário para pesquisa de proteína, hemácias e leucócitos na urina.
- Mensuração da proteinúria.

Indivíduos normais apresentam proteínas de baixo peso molecular e pouca quantidade de albumina filtra-

das pelo glomérulo e reabsorvidas no túbulo contornado proximal. A albumina pode ser excretada, em pouca quantidade, na urina, em algumas situações especiais (p. ex., febre e após exercício físico), e não é identificada no exame de urina simples de fita (EAS/ urina tipo I). Considera-se normal uma excreção diária de proteína de até 300 mg/dia. Quanto à albumina, a excreção normal não deve ser de mais de 30 mg/dia. Quando a albuminúria está entre 30 e 300 mg/dia, denomina-se **micro-albuminúria**, ou seja, existência de pouca quantidade anormal de albumina na urina. Essa alteração deve ser considerada em pacientes portadores de DM, pois é um marcador de nefropatia incipiente. Se os valores são de mais de 300 mg/dia, há proteinúria ou **macro-albuminúria**. Nesse nível, o exame da fita já identifica eliminação anormal de proteína.

A patogênese da perda de albumina pela urina ainda está sendo estudada. A teoria mais conhecida é a que responsabiliza a hiperfiltração glomerular consequente do aumento da pressão intraglomerular. A perda de albumina pela membrana do capilar glomerular pode representar, ainda, manifestação de uma anormalidade específica da membrana basal do capilar glomerular. Deve-se salientar que, além de marcador de dano renal, a microalbuminúria tem sido apontada como indicador de risco cardiovascular na população em geral e associa-se à mortalidade independentemente da função renal e de outros fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (DCV).

Medida da microalbuminúria

Atualmente é utilizada a relação albumina (mg) dividida por creatinina (g) em amostra de urina para o diagnóstico da proteinúria. O resultado obtido com essa relação apresenta excelente correlação com o obtido na dosagem realizada em urina de 24 horas. Considera-se que há microalbuminúria quando os valores estão entre 30 e 300 mg/g. A dosagem deve ser realizada apenas em pacientes estáveis, em tratamento ambulatorial, sem complicações agudas, como insuficiência cardíaca descompensada e infecções, entre outras, uma vez que estas podem ocasionar ou exacerbar transitoriamente a albuminúria. Se a primeira medida de microalbuminúria apresentar resultado positivo, ela deve ser repetida, se for positivo o resultado novamente, é indicado tratamento; caso a primeira medida apresentar resultado negativo, deve-se repetir mais uma dosagem – se positivo, tratar, se negativo, repetir após um ano o exame. O intervalo entre as dosagens para diagnóstico não deve exceder o período de três meses.

Medida da proteinúria ou macroalbuminúria

Identificada a proteinúria no exame de fita, preconiza-se a dosagem em amostra de urina (Fig. 80.1). Essa avalia-

ção também é realizada por meio da relação proteína (mg) dividida pela creatinina (g) (Fig. 80.2), não sendo necessária a utilização da urina de 24 horas. A primeira urina da manhã é a mais indicada, no entanto o exame pode ser realizado com qualquer amostra. Considera-se normal o valor de até 300 mg/g, o que é equivalente a 300 mg em 24 horas.

Alguns exemplos desses cálculos podem ser observados na Tabela 80.2.

■ Grupos de risco para DRC

Alguns pacientes apresentam mais predisposição para DRC, devendo eles realizar periodicamente investigação da função renal (dosagem de creatinina sérica, estimativa da FG e pesquisa de albuminúria [Fig. 80.3]).

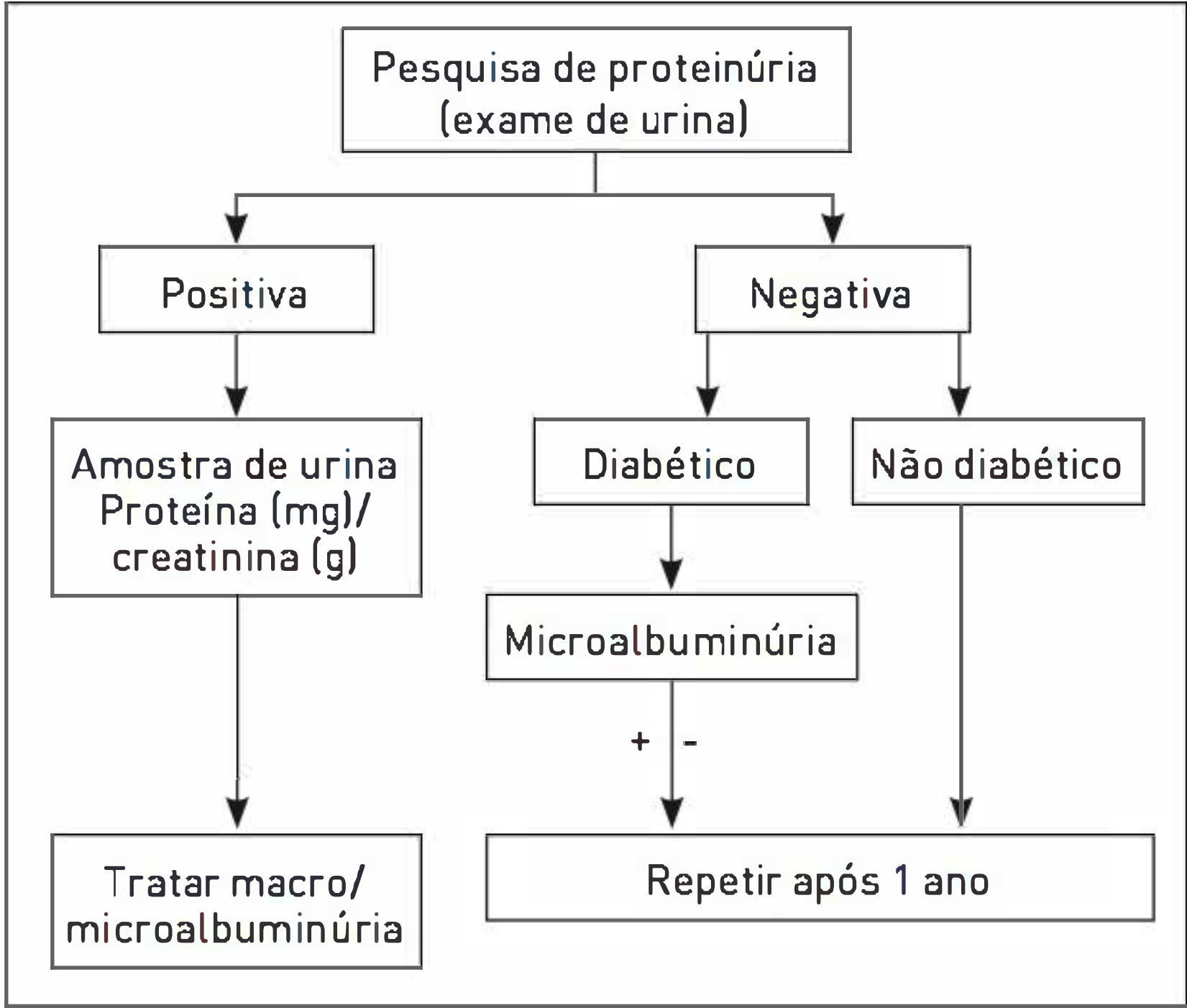


FIGURA 80.1
Pesquisa de proteinúria.

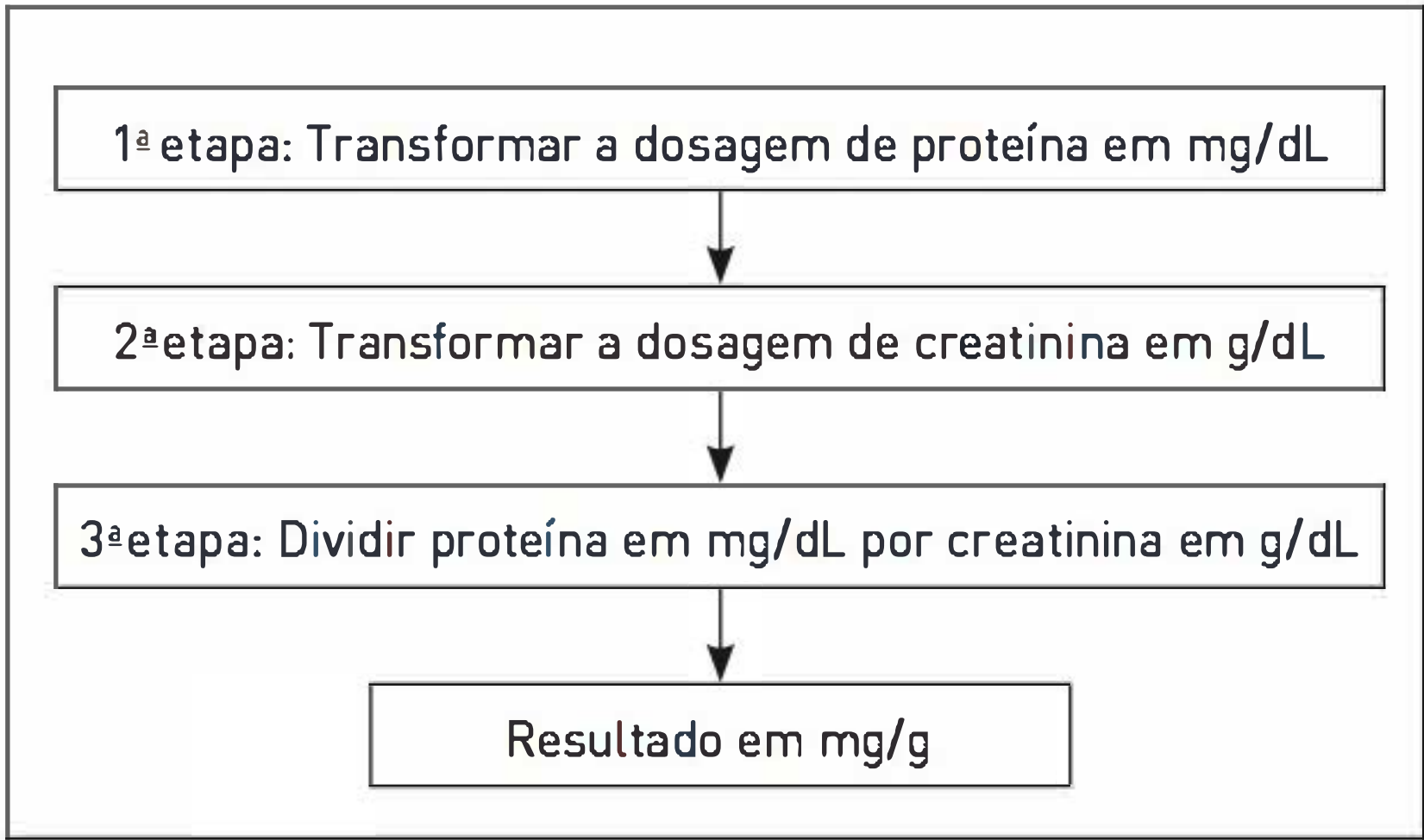


FIGURA 80.2
Cálculo da proteinúria em amostra de urina.

TABELA 80.2 Exemplos de aplicação do cálculo da proteinúria

Proteína	Creatinina	Proteína/creatinina
1) 0,06 g/L = 60 mg/L = 6 mg/dL	48 mg/dL = 0,048 g/dL	6/0,048 = 125 mg/g creat
2) 0,12 g/L = 120 mg/L = 12 mg/dL	48 mg/dL = 0,048 g/dL	12/0,048 = 250 mg/g creat
3) 1,8 g/L = 1.800 mg/L = 180 mg/dL	48 mg/dL = 0,048 g/dL	180/0,048 = 3.750 mg/g creat = 3,75 g/g creat

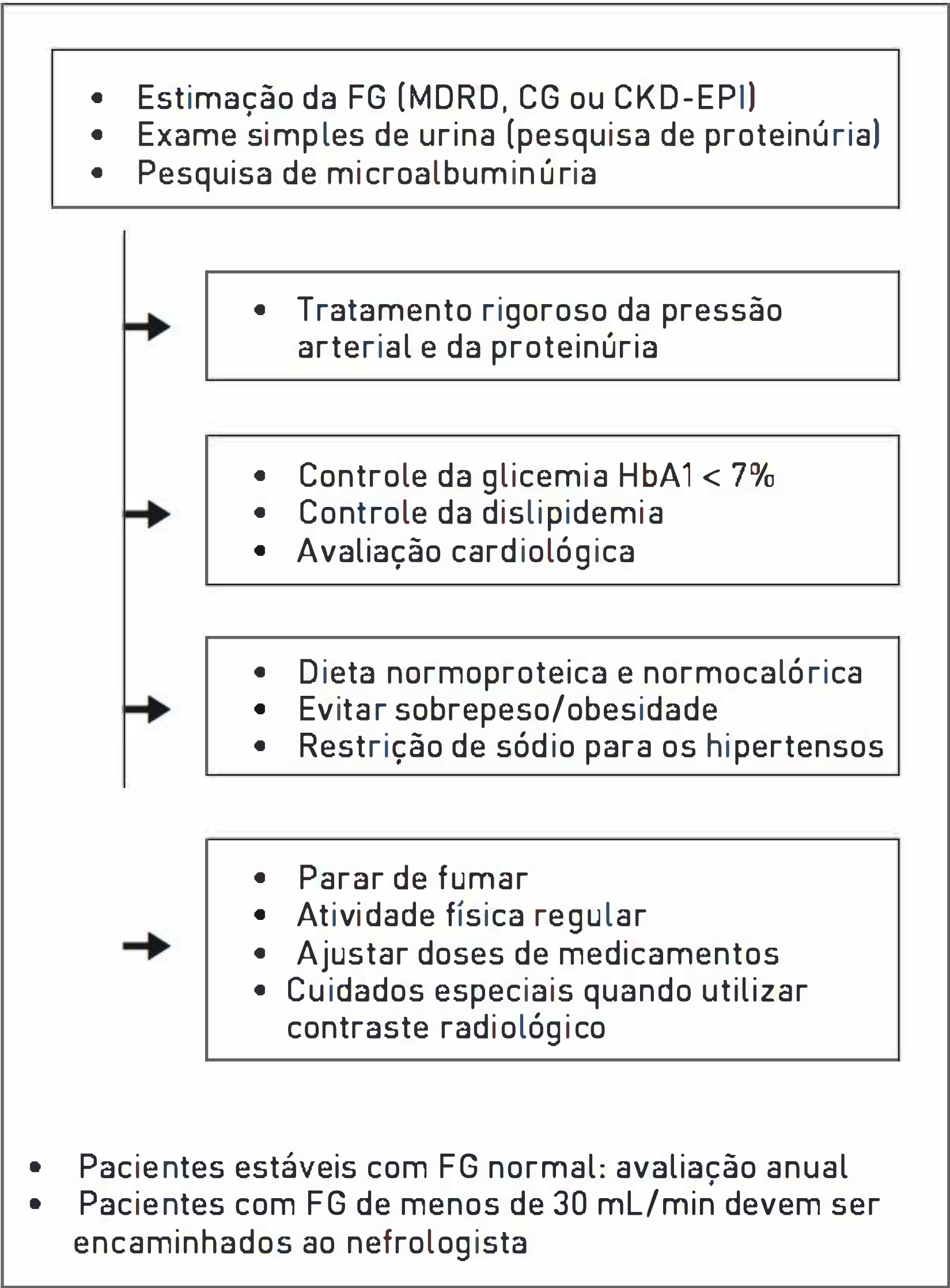


FIGURA 80.3 Medidas gerais para pacientes em risco de desenvolvimento de doença renal crônica.

Os principais grupos de risco são:

1. Hipertensos: a hipertensão é a principal causa de DRC no Brasil. Todos os portadores de hipertensão arterial devem ser avaliados quanto à função renal.

2. Diabéticos: pacientes com diabetes do tipo 1 e 2 apresentam risco aumentado para DRC e DCVs e devem ser avaliados rotineiramente quanto à função renal.

3. Idosos: a existência de doenças crônicas comuns em pacientes com idade avançada os torna suscetíveis à DRC. Além disso, a possível diminuição fisiológica da função renal é um fator que corrobora para o desenvolvimento de doença renal nessa população, pois, se não for diagnosticada, pode ser agravada pela utilização de drogas nefrotóxicas. Alguns autores sugerem que ocorra uma perda anual de 1 mL/min/ano da FG a partir dos 40 anos. No entanto, atualmente essa diminuição é questionada e acredita-se que não seja universal.

4. Pacientes com DCV: a DRC é considerada um fator de risco para DCV, e esta está associada independentemente à diminuição da filtração glomerular. Os distúrbios da etiopatogenia da aterosclerose também podem comprometer os vasos renais. Além disso, os fatores de risco comuns à DCV e à DRC fazem com que ambas sejam interdependentes.

5. Familiares de pacientes portadores de DRC: esses também apresentam prevalência aumentada de doença renal.

6. Pacientes que utilizam medicações nefrotóxicas: a administração dessas medicações deve ser criteriosa, e a função renal deve ser estimada antes da utilização para o ajuste das doses.

7. Obesos: o risco de DRC também é maior nessa população, sendo um fator de risco modificável para doença renal. Não se sabe precisamente qual o mecanismo que ocasiona o comprometimento renal, porém acredita-se que são os mesmos que ocasionam a DCV. Esses indivíduos desenvolvem microalbuminúria e subseqüentemente proteinúria.

■ DRC na população idosa

Com o envelhecimento da população, a DRC vem se apresentando como uma doença crônica com alta prevalência nesses indivíduos. A causa da DRC em pacientes idosos não é clara. Evidências sugerem que a doença vascular pode ser a etiologia predominante nessa população. Sendo assim, DCV na fase adulta pode causar o desenvolvimento de DRC em idosos. Estudos realizados em indivíduos idosos que doaram seus rins, mas que não apresentam fatores de risco para DCV, apontaram maior prevalência de glomeruloesclerose nessa população, sugerindo que ocorra um processo de senescência no rim.⁷ As equações utilizadas para estimar a FG não foram testadas sistematicamente em idosos, porém, para os que evidenciam FG de menos de 60 mL/min, elas têm sido utilizadas. Salienta-se que indivíduos idosos apresentam nas comorbidades os maiores fatores de risco para a DRC. Entre elas, estão hipertrofia prostática, desidratação, uso de medicações e procedimentos potencialmente nefrotóxicos.

TRATAMENTO

Manejo das principais complicações da DRC

Proteinúria

O tratamento deve ser realizado com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou de bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs). Quando a resposta é ineficaz, a associação dessas drogas pode ser mais efetiva. Estudos em portadores de DM sugerem que a espironolactona apresenta um efeito adicional no tratamento da proteinúria quando associada a IECA ou BRA (Fig. 80.4). Ressalta-se que o uso de todas essas drogas implica na monitoração do nível do potássio sérico, especialmente nos portadores de DM, que apresentam maior risco de desenvolvimento de hiperpotassemia (Quadro 80.2).

Hipertensão arterial

Sabe-se que o controle da HA reduz a velocidade de progressão da DRC em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Para o tratamento da hipertensão nessa população, incluindo indivíduos com doença em estágio avançado, deve-se utilizar os IECAs ou os BRAs. A recomendação atual é uma pressão arterial de menos de 130/80 mmHg, em todos os pacientes, e sistólica de menos de 130 mmHg se a proteinúria estiver acima de 1.000 mg/g. O tratamento

QUADRO 80.2 Ações para estabelecimento da normalidade do potássio sérico utilizando drogas que interferem no sistema renina-angiotensina-aldosterona

- Não iniciar administração da droga se $K > 5,5$ mEq/L
- Iniciar com doses baixas
- Monitorar o potássio sérico semanalmente após administração
- Restringir o potássio da dieta
- Não utilizar concomitantemente diurético poupador de potássio
- Utilizar diuréticos de alça

da HA em portadores de DRC que não atingem as metas pressóricas com o uso de IECAs ou BRAs deve seguir a mesma orientação indicada para a população geral.

Um estudo observacional recente observou que a interrupção de IECA e/ou BRA, em estágios avançados da DRC, ($FG < 15$ mL/min/ $1,73m^2$) resultou em aumento da FG e estabilidade da função renal ao longo de 12 meses de acompanhamento. A interrupção da administração dessas drogas na fase terminal da doença pode ser benéfica e retardar o início da terapia renal substitutiva. Esses dados devem ser avaliados com cautela, uma vez que não existem outros estudos apontando resultados semelhantes.

Anemia

A anemia, definida como níveis de hemoglobina (Hb) de menos de 13 g/dL no homem e menos de 12 g/dL na mulher, é uma das complicações mais frequentes no desenvolvimento da DRC. Ela se associa a várias complicações, como DCV e maior número de internações e mortalidade. A principal causa da anemia em pacientes com DRC nos estágios iniciais é a diminuição da absorção de ferro. Em seguida, com a progressão da doença, associa-se à diminuição da produção da eritropoietina. Deve-se manter os níveis de Hb entre 11 e 12 g/dL para portadores de DRC. Para tal, o tratamento inicial é a normalização dos estoques de ferro, objetivando saturação da transferrina de mais de 20% e ferritina de mais de 100 ng/dL. A reposição deve ser realizada por via oral e, se não for eficaz, utiliza-se a via venosa. Atingidos os valores normais, se os níveis de Hb persistirem com valores de menos de 11 g/dL, deve-se iniciar o uso de eritropoietina.

Alteração do metabolismo mineral ósseo (MMO)

Esse comprometimento apresenta características bastante complexas, cujos mecanismos fisiopatológicos não estão completamente elucidados. A principal consequência da alteração do MMO, na atualidade, em pacientes na fase pré-diálise, é a ocorrência de calcificações vasculares que, em última análise, causam DCV, a qual é responsável pelo grande número de mortalidade dos portadores de DRC.

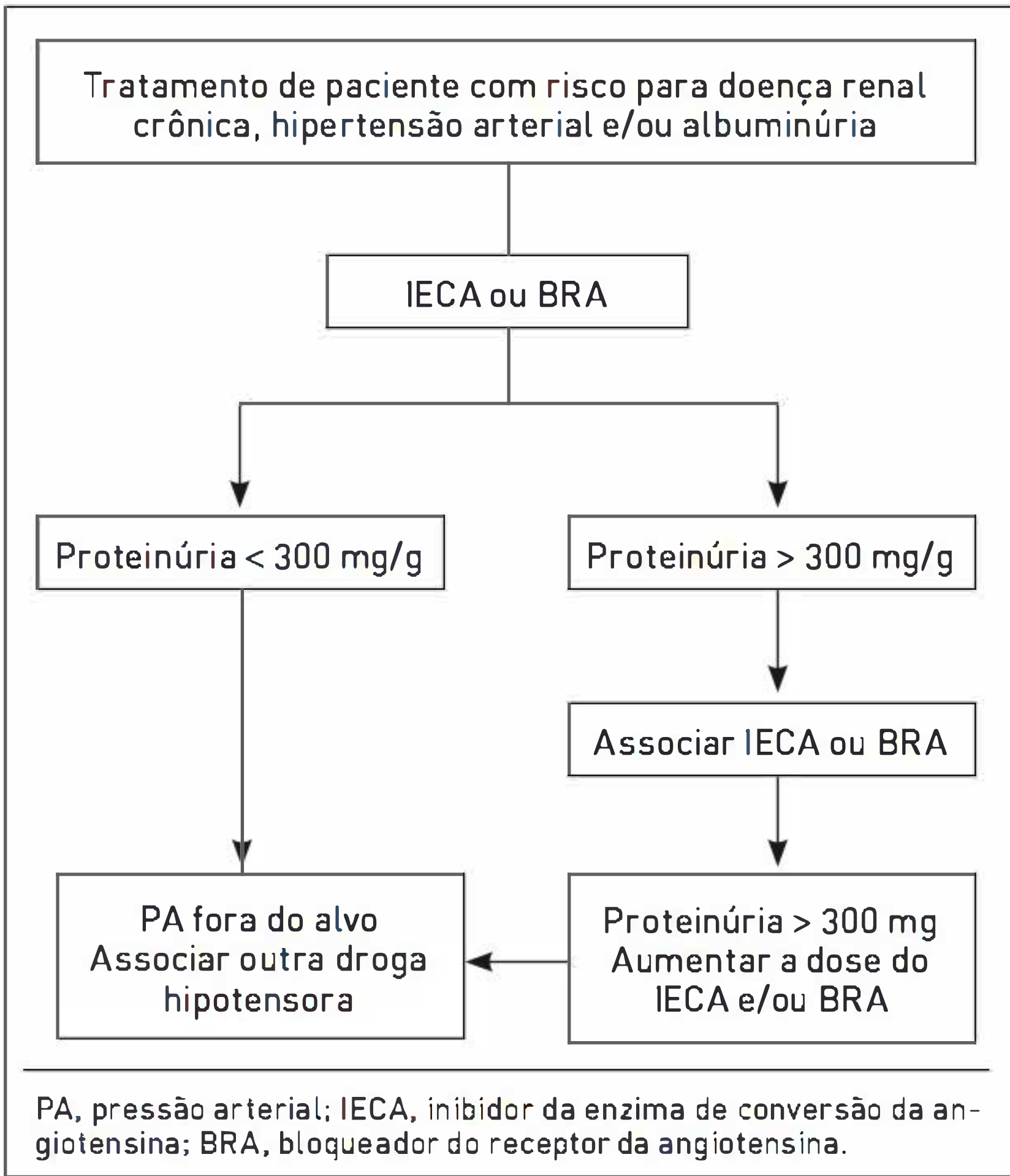


FIGURA 80.4 Tratamento da proteinúria.

Resumidamente, sabe-se que a função renal interfere de forma direta no balanço do cálcio e do fósforo e, como consequência, nas concentrações do hormônio paratireoideiano (PTH) e da vitamina D. Alterações como hiperfosfatemia e hipocalcemia, quando existentes, ocorrem somente nos estágios avançados. A avaliação do MMO deve ser realizada por meio das concentrações do cálcio e do fósforo, e não se considerando o produto de cálcio x fósforo. Adicionalmente, a concentração sérica do PTH é também um marcador da alteração do MMO na DRC. Sempre que os níveis dessa concentração estiverem elevados, deve ser instituído o tratamento.

Dessa forma, deve-se manter os níveis de cálcio e fósforo, bem como do PTH e da vitamina D, normais. Medidas terapêuticas incluem dieta pobre em fósforo, uso de quelantes de fósforo e suplementação com cálcio quando for necessário. Soma-se a essas medidas o controle do PTH por meio da suplementação da vitamina D (colecalciferol) nos pacientes que apresentarem deficiência ou insuficiência desta. Caso os níveis de PTH permaneçam elevados, a administração de calcitriol pode ser indicada.

Diabetes

A nefropatia diabética ocorre em cerca de 20 a 40% dos pacientes com diabetes. A albuminúria persistente, entre 30 e 300 mg/g creatinina (microalbuminúria), representa o estágio mais precoce da nefropatia diabética, sendo também indicador de maior risco para progressão da doença renal.

O controle glicêmico, que objetiva níveis glicêmicos próximos do normal, tem sido evidenciado por estudos randomizados e prospectivos como capaz de retardar o aparecimento da microalbuminúria.

O UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁸ observou que o controle pressórico também reduz o risco de desenvolvimento da nefropatia. Adicionalmente, pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão podem utilizar também a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona para evitar o surgimento da microalbuminúria.

O alvo do controle glicêmico nesses indivíduos é o mesmo que para a população geral: hemoglobina glicada de menos de 7%.

A metformina é recomendada para pacientes com DM tipo 2 e DRC em estágios 1 e 2, nos quais a FG esteve estável nos últimos três meses. O uso desse medicamento pode ser mantido em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC estável no estágio 3. Não é recomendável a administração de metformina para pacientes com níveis de creatinina sérica iguais ou maiores que 1,4 mg/dL (mulheres) e iguais ou maiores que 1,5 mg/dL (homens). Em pacientes com DRC nos estágios 3b e 4, o uso de sulfonilureias de curta ação é mais indicado. Devido ao perigo do acúmulo de ácido lático, recomenda-se a interrupção do tratamento com metformina sempre que houver piora súbita da fun-

ção renal e antes da realização de exames que utilizam contraste intravenoso. Nesse caso, deve-se escolher outro agente hipoglicemiante, em geral, a insulina. Porém, outras drogas podem ser administradas, e cada caso deve ser analisado individualmente. Nessas situações, o especialista deve ser consultado. No estágio 5, o paciente deve ser tratado preferencialmente com insulina.

Dislipidemia

A dislipidemia é uma alteração de ocorrência comum nos pacientes com DRC e associa-se à aceleração da aterosclerose sistêmica. O papel que ela alteração desempenha na progressão da DRC não é completamente definido, porém acredita-se que ela manifesta-se apenas quando há DCV.⁹ Os hipolipemiantes podem apresentar um efeito benéfico na progressão da DRC devido à ação anti-inflamatória. Uma das hipóteses aponta a hiperlipidemia como responsável pela proliferação das células mesangiais (possuem receptores LDL), aumentando, assim, a produção de fatores quimiotáticos de macrófagos e contribuindo para a progressão da doença renal. Sugere-se também que as estatinas inibam a proliferação das células mesangiais e a produção de fatores quimiotáticos para monócitos.

Conclui-se que não existem evidências definitivas do benefício do tratamento da dislipidemia na progressão da doença renal, em especial porque os estudos realizados até o momento para o controle da dislipidemia não incluíam portadores de DRC. O tratamento para os pacientes com DRC deve ser efetuado conforme as mesmas recomendações destinadas para a população em geral. A estatina pode ser utilizada, mas deve ser iniciada em doses baixas. Os fibratos são recomendados para os pacientes com hipertrigliceridemia. Essas medidas visam à prevenção da DCV.

Acidose metabólica

A diminuição da FG compromete a excreção da carga de ácidos gerados, resultando em acidose metabólica. Além do impacto no manejo renal de eletrólitos, a acidose metabólica pode ocorrer concomitantemente a limitações físicas decorrentes do catabolismo aumentado das fibras musculares lisas e reabsorção do cálcio ósseo. Recomenda-se, para o tratamento de pacientes com acidose metabólica, a utilização de bicarbonato de sódio oral, administrado nas refeições, titulando-se a dose até que o bicarbonato sérico atinja o valor de 22 mEq/L (sangue venoso).

Mudanças no estilo de vida

Uma vez que as complicações cardiovasculares são as que mais ocorrem em portadores de DRC, mudanças no estilo de vida devem ser estimuladas, tais como evitar o tabagismo e a obesidade, realizar exercício físico e adequar a alimentação.

A ingestão proteica deve ser de 0,8 a 1 g/kg/dia de proteína até o estágio 4, quando, então, deve ser de 0,6 a 0,8 g/kg/dia, visando ao controle dos níveis séricos de ureia, fósforo e bicarbonato. Os pacientes diabéticos devem ter uma orientação especial, que proporcione o controle da glicemia, e os hipertensos devem restringir a ingestão de sódio.

■ Pacientes no estágio 5 da DRC

Todos os pacientes no estágio 5 da DRC devem estar em acompanhamento com o nefrologista. Nesse estágio, além do tratamento de todas as complicações da DRC, o paciente deve ser preparado para o início da TRS ou para o transplante renal. A abordagem deve ser planejada e gradual, de forma a evitar procedimentos de urgência que aumentem o risco de mortalidade desses indivíduos (Quadro 80.3).

CASO CLÍNICO COMENTADO

Calculando a taxa de filtração glomerular da paciente do caso, encontraremos:

- MDRD: 33,3 mL/min/1,73m²
- CG: 41,8 mL/min/1,73m² (hiperestimado em decorrência do sobrepeso da paciente)
- CKD-EPI: 33,6 mL/min/1,73m²
- Estágio 3 da DRC

A paciente apresenta doença renal crônica em estágio 3. O aumento da proteinúria é um fator de risco para o desenvolvimento de doença renal terminal. Dessa forma, o objetivo é retardar a progressão, reduzir os riscos cardiovasculares e tratar as complicações próprias da doença renal crônica.

O uso de IECA e/ou BRA está indicado para a redução da proteinúria, e a pressão arterial deve ser de menos de 130/80 mmHg. Ambas as medidas reduzem a progressão da DRC. Se essa medida da pressão arterial não

for atingida, deve-se utilizar concomitantemente outros anti-hipertensivos.

A proteína da dieta não deve ultrapassar 1 g/kg/dia. A dieta também deve visar ao controle glicêmico e à perda de peso.

O tratamento da dislipidemia com estatina e o uso de aspirina são recomendados a fim de prevenir a doença cardiovascular. Deve-se estimular a paciente a parar de fumar.

O controle glicêmico deve ser intensificado, realizado preferencialmente utilizando insulina.

Complicações da DRC, como anemia, distúrbio mineral e ósseo e acidobásico, devem ser avaliadas conforme apresentado ao longo do capítulo.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo [Internet]. São Paulo: SBN; 2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/leigos/index.php?censo>.
2. United States Renal Data System. 2010 Annual data report [Internet]. Minneapolis: USRDS; 2010 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.usrds.org/atlas10.aspx>.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004;43(Suppl 1):S1-290.
5. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? BMC Nephrol. 2010;11:8.
6. Nobrega AM, Gomes CP, Lemos CC, Bregman R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? J Nephrol. 2006;19(2):196-9.
7. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(4):293-301.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317(7160):703-13.
9. Holzmam MJ, Jungner I, Walldius G, Ivert T, Nordqvist T, Ostergren J, et al. Dyslipidemia is a strong predictor of myocardial infarction in subjects with chronic kidney disease. Ann Med. 2012;44(3):262-70. Epub 2010 Nov 30.

LEITURAS RECOMENDADAS

Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(12):3977-82.

QUADRO 80.3 Preparo dos pacientes para TRS

- Suporte social
- Suporte psicológico ao paciente e aos familiares
- Imunização contra o vírus da hepatite B
- Oferecimento da possibilidade de escolha do método de TRS
- Estímulo para a realização de transplante renal preemptivo caso haja doadores vivos
- Confeção da fístula arteriovenosa e/ou instalação de cateter *tenckhoff*
- Preservação das veias no braço não dominante

TRS, terapia renal substitutiva.

- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):646-61.
- Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):248-53.
- Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):199-211.
- Bregman RPG, Santos I. Tratamento conservador do cliente com doença renal crônica e os sistemas de autocuidado. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 221-48.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.
- Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension.* 2006;48(4):751-5.
- Chen SC, Hwang SJ, Tsai JC, Liu WC, Hwang SC, Chou MC, et al. Early nephrology referral is associated with prolonged survival in hemodialysis patients even after exclusion of lead-time bias. *Am J Med Sci.* 2010;339(2):123-6.
- Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2007;29 Supl 4:1-32.
- Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2004;26 Supl 1:S1-S49.
- Esposito C, Dal Canton A. Functional changes in the aging kidney. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 15:S41-5.
- Fried LF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on progression of kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(5):571-6.
- Gal-Moscovici A, Sprague SM. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 2010;78(2):146-51.
- Gansevoort RT, de Jong PE. Challenges for the present CKD classification system. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(3):308-14.
- Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):871-80.
- Ginsberg J, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309(25):1543-6.
- Guh JY. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010;15 Suppl 2:53-6.
- Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):266-70.
- Hirsch S. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;362(20):1942-3.
- Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354(2):131-40.
- James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010;375(9722):1296-309.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
- Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004;110(1):32-5.
- Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ.* 2008;179(11):1154-62.
- Lewis D, Haynes R, Landray MJ. Lipids in chronic kidney disease. *J Ren Care.* 2010;36 Suppl 1:27-33.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(4):278-85.
- Lindner T. Aliskiren combined with losartan in diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1068-9.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
- Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2010;23(2):163-8.
- Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2010;268(5):456-67.
- Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertens.* 2003;21(7):1213-20.
- Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):436-43.

Nefropatia isquêmica

Franklin C. Barcellos

Maristela Böhlke

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 72 anos, branco, apresentou diagnóstico de hipertensão arterial há 15 anos, a qual se tornou resistente nos últimos dois anos.

Ele relatou história de cardiopatia isquêmica diagnosticada há cinco anos. Também apresentou, há um ano, episódio de edema agudo de pulmão de instalação súbita. O ecocardiograma evidenciou disfunção diastólica e função sistólica preservada. O paciente era ex-tabagista, tendo interrompido o hábito há dois anos. Ele consumiu 20 cigarros ao dia durante 40 anos. Há seis meses estava sentindo dor na panturrilha esquerda ao deambular que melhorava com repouso.

Ao realizar exame físico, foram verificados pressão arterial de 170/80 mmHg, frequência cardíaca de 68 bpm, aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, 2 tempos, sem sopros sistólicos; aparelho respiratório: sibilos esparsos e murmúrio vesicular diminuído; índice de massa corporal (IMC) de 23 kg/m², carótidas sem sopros, pulsos pediosos e tibiais posteriores de difícil palpação à direita e não palpáveis à esquerda.

Os exames complementares realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes: creatinina plasmática de 1,5 mg/dL (DCE estimado por Cockcroft-Gault de 52 mL/min/1,73 m²), urina tipo I com proteína positiva, relação proteinúria/creatininúria de 0,4. A ultrassonografia renal evidenciou rins esquerdo e direito com volumes de 125,4 e 118,6 mL, respectivamente, e ausência de resíduo pós-miccional, volume prostático de 25 g. A partir da ultrassonografia Doppler de artérias renais, foram observados picos de velocidade sistólica à direita de 712 cm/s e à esquerda de 371,9 cm/s.

DEFINIÇÃO

Não há uma definição precisa para a nefropatia isquêmica (NI). Geralmente, é classificado como portador de NI o paciente que apresenta alteração da função renal associada à doença oclusiva das artérias renais principais, que compromete toda a massa renal, de forma bilateral ou em rim único.

No entanto, apesar do uso difundido do termo “nefropatia isquêmica”, a deterioração da função renal não necessariamente reflete verdadeira isquemia. Considerando-se que a função primária do rim é a filtração, o órgão recebe um excedente de fluxo sanguíneo. Portanto, alguns autores preferem o termo “doença renovascular azotêmica.”

PATOGÊNESE

As lesões obstrutivas da artéria renal podem ser ocasionadas por aterosclerose (90% dos casos), doença fibromuscular ou outras causas raras. Estudos hemodinâmicos têm observado que alterações no gradiente de pressão e no fluxo sanguíneo ocorrem somente em pacientes com estenoses que ocluem mais de 60% da luz do vaso, o que é considerado estenose crítica da artéria renal.

Não se sabe precisamente sobre o mecanismo pelo qual a alteração obstrutiva arterial provoca lesão tecidual renal.

Deve-se ressaltar que a doença fibromuscular da artéria renal não causa, de forma frequente, lesão renal, apesar de produzir efeitos hemodinâmicos suficientemente graves para ativar os mecanismos pressores sistêmicos. Além disso, a gravidade da estenose da artéria renal (EAR) aterosclerótica não está correlacionada com a função renal e não é um preditor de progressão da diminuição da filtração ou dos resultados de revascularização.

Essas observações evidenciam a complexidade da patogênese da NI (Fig. 81.1).

Uma nova técnica de imagem, a ressonância magnética *blood oxygen level-dependent* (BOLD-MR), possibilita medir a concentração de deoxi-hemoglobina tecidual e proporciona uma avaliação da oxigenação local *in vivo*. Es-

tudos avaliaram, por meio de BOLD-MR, rins afetados por estenose arterial aterosclerótica unilateral em indivíduos com filtração glomerular de cerca de 65 mL/min/1,73m² e oxigenação cortical e medular preservadas, apesar de haver redução no tamanho e no fluxo sanguíneo renal (Fig. 81.2). Além disso, a saturação venosa de oxigênio estava aumentada, o que parece indicar uma redução no consumo de oxigênio no rim submetido à estenose arterial. Portanto, pelo menos durante os estágios iniciais da doença vascular renal, a oxigenação tecidual renal está preservada.

EPIDEMIOLOGIA

A NI é uma doença que tipicamente ocorre em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular (p. ex., tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes), ida-

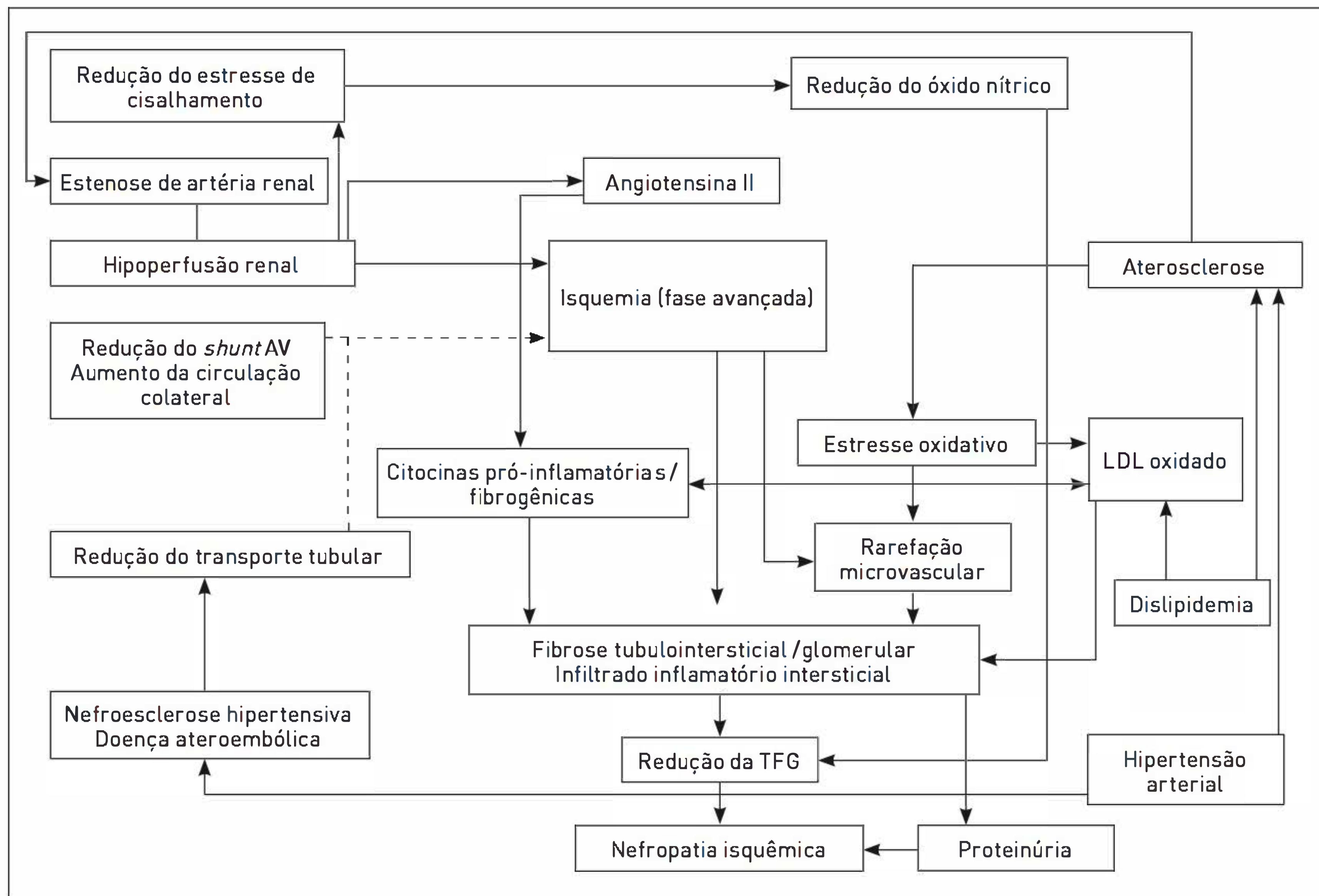


FIGURA 81.1

Fisiopatologia da nefropatia isquêmica – a hipoperfusão renal e a aterosclerose sistêmica agem em conjunto, provocando ativação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, causando rarefação microvascular, infiltrado inflamatório, fibrose tubulointersticial e glomeruloesclerose (achados histológicos da nefropatia isquêmica), que causam a proteinúria e a redução da filtração glomerular. A verdadeira isquemia provavelmente ocorre em estágios avançados da doença. Mecanismos protetores (com linhas pontilhadas), como redução do *shunt*, circulação colateral e redução do transporte tubular, parecem evitar a ocorrência de hipoxia renal nos estágios iniciais da NI. A lesão renal da NI em geral ocorre concomitantemente à nefroesclerose hipertensiva e à doença ateroembólica, que auxiliam na redução da filtração glomerular.

TFG, taxa de filtração glomerular.

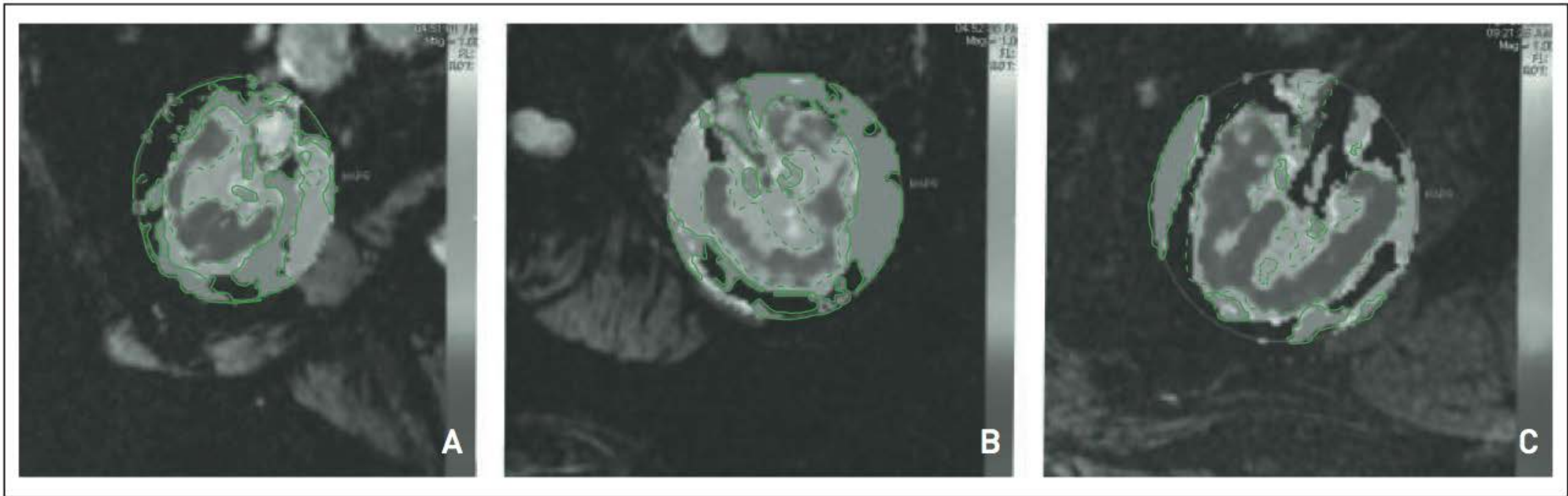


FIGURA 81.2
Técnica de BOLD-RM aplicada a rins humanos pós-estenóticos (A), contralateral (B) e de paciente com hipertensão essencial (C). Os locais com percentual mais elevado de deoxi-hemoglobina (R2*) aparecem no exame em azul (-----), e os mais oxigenados, em vermelho (—). Apesar da redução de volume, os valores de R2* na cortical do rim pós-estenótico não são diferentes dos demais.
Fonte: Reproduzida de Textor.¹

de avançada e doença aterosclerótica em outros locais arteriais.

Embora a prevalência de EAR aterosclerótica seja bastante elevada, em especial entre pacientes portadores de doença cardiovascular (Tab. 81.1), tem sido relatado que em menos de 10 a 15% dos casos de EAR há desenvolvimento de hipertensão resistente ou perda progressiva da função renal.

Uma revisão sistemática que avaliou prevalência de EAR em grupos de risco observa que o achado incidental de estenose com oclusão de mais de 50% do lúmen arterial está associado à hipertensão ou ao déficit de filtração glomerular em 66% e 28% dos casos, respectivamente.

SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e os sintomas apresentados por pacientes com NI são: hipertensão resistente, dor lombar, hipertensão e perda de função renal em indivíduos com mais de 50 anos, proteinúria e perda de função renal e redução do tamanho renal.

Aspectos clínicos

Os principais achados clínicos que sugerem o diagnóstico de EAR incluem o desenvolvimento de hipertensão em estágio 2 após os 50 anos de idade, hipertensão associada a déficit de função renal, edema agudo de pulmão de instalação súbita e recorrente (mais frequente na estenose bilateral) e hipertensão resistente. O estudo DRASTIC reforça também o valor preditivo de variáveis clínicas, como idade, doença vascular sintomática, colesterol elevado e sopro abdominal, para a identificação de lesão aterosclerótica que comprometa mais de 50% da luz da artéria renal.

TABELA 81.1 Prevalência de estenose aterosclerótica da artéria renal em diferentes subgrupos

Subgrupos estudados	Prevalência de EAR aterosclerótica (> 60% do lúmen da artéria renal)
População geral	0,5%
Idade > 65 anos (eco-Doppler)	7%
Doadores de rim saudáveis	3-5%
Doença renal crônica	5,5%
Suspeita de hipertensão renovascular	14%
Angiografia coronariana	19-24% (7% bilateral)
DRC terminal	12-14% (2-5% fator etiológico da DRC)
Doença arterial periférica	28-59%
Aneurisma de aorta abdominal	33%
Idosos com ICC	34%
ICC refratária	40-50%
Doença aterosclerótica difusa	50%

DRC, doença renal crônica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva (deve-se considerar a heterogeneidade dos estudos, que utilizaram diferentes métodos de avaliação).

Quando um paciente com essas características apresenta déficit de função renal, a hipótese de NI deve ser considerada. A NI pode ocorrer concomitantemente à proteinúria, em geral de menos de 1 g/24 h, mas que, de forma eventual, atinge nível nefrótico.

DIAGNÓSTICO

■ Laboratorial

Em pacientes com NI, é necessário realizar avaliação da função renal por meio de creatinina sérica, taxa de filtração renal estimada e exame comum de urina, bem como determinação de colesterol total e frações, potássio, bicarbonato e glicemia.

■ Histológico

Embora a biópsia renal não seja elemento constituinte da investigação de NI, a análise histológica do rim pode evidenciar glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), fibrose e infiltrado inflamatório intersticial. Sugere-se que cerca de um terço dos casos de GESF em indivíduos com mais de 55 anos sejam causados por EAR.

■ Imagem

Mesmo havendo suspeita clínica de EAR, a investigação diagnóstica por meio de técnicas invasivas deve ser utilizada somente para candidatos à revascularização. Se a pressão arterial e a função renal mantiverem-se controladas e estáveis com tratamento clínico, em geral não é necessária ampla investigação diagnóstica de EAR (Fig. 81.3).

Embora tenham sido muito utilizados no passado, dosagem de renina periférica ou na veia renal e cintilografia têm apresentado baixos índices de sensibilidade e especificidade e não são exames rotineiramente recomendados para rastreamento de EAR.

Entre os exames de imagem atualmente disponíveis (Tab. 81.2), nenhum preenche todos os critérios que seriam esperados de um exame ideal para avaliar EAR. Este deveria confirmar a existência e a localização da lesão, avaliar a gravidade, a acessibilidade, o estado funcional do rim, em que medida a lesão arterial é responsável pelas manifestações clínicas e a probabilidade da correção das lesões para reversão do processo.

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com NI pode ser medicamentoso e/ou feito por meio de revascularização. A revascularização pode ser cirúrgica ou por angioplastia transluminal percutânea, com ou sem implante de *stent* endovascular.

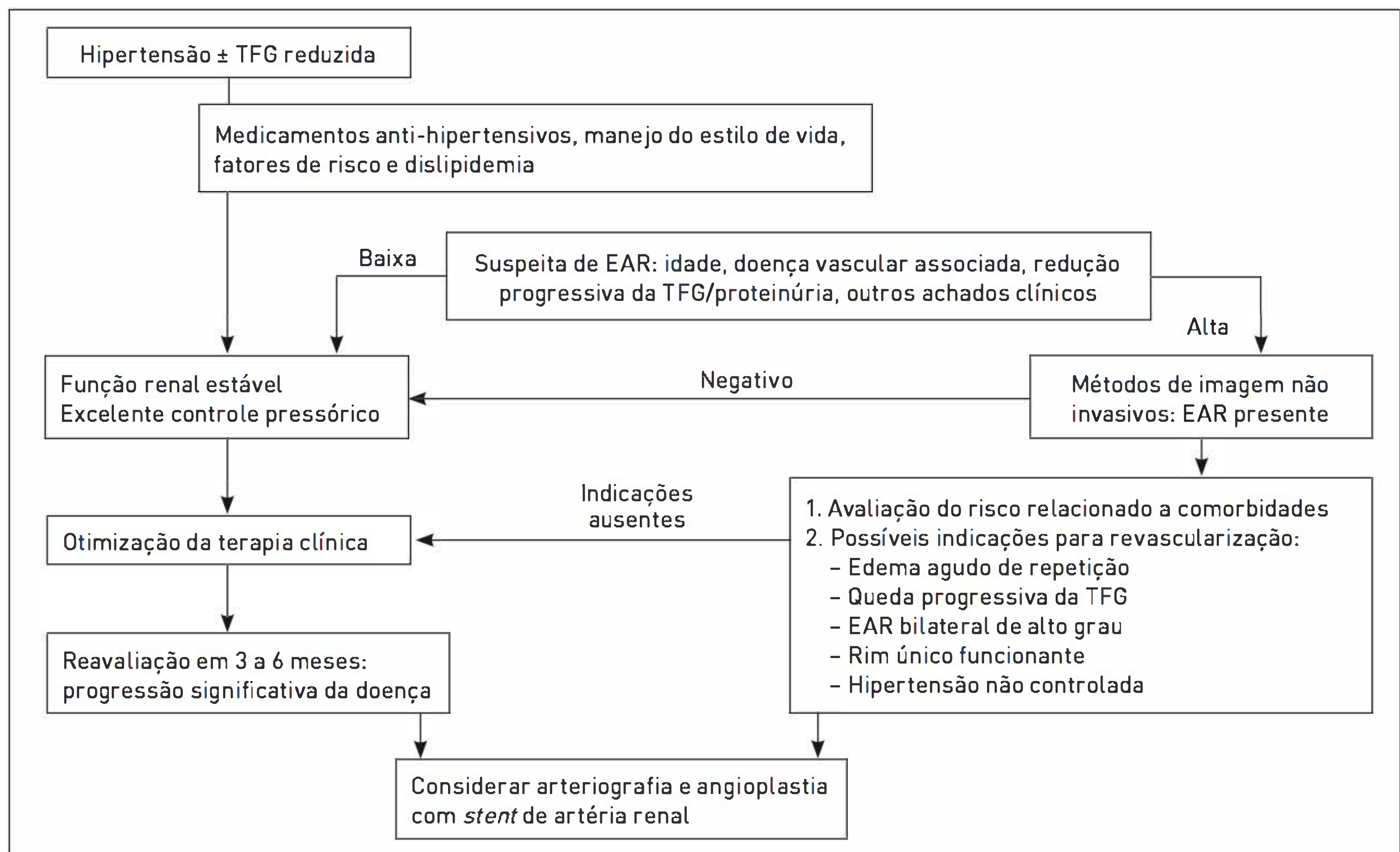


FIGURA 81.3

Algoritmo para investigação e tratamento de pacientes com doença renovascular.

Fonte: Adaptada de Murphy e colaboradores.²

TABELA 81.2 Comparação dos diferentes exames de imagem utilizados para avaliar EAR

Exame	Sensibilidade [§]	Especificidade [§]	Vantagens	Desvantagens
Eco duplex	60%* (20% de dificuldades técnicas)	90%*	Baixo custo financeiro, disponibilidade, ausência de toxicidade	Operador-dependente, falha técnica em obesidade, gases no colo, superestimação do grau da lesão
Angio-RM **	78%	88%	Baixo índice de falso-positivo, não invasivo	Fibrose sistêmica nefrogênica, elevado falso-negativo, superestimação do grau da lesão
Angio-TC **	77%	94%	Baixo índice de falso-positivo, não invasivo	Toxicidade pelo contraste iodado, radiação, elevado falso-negativo, superestimação do grau da lesão
Arteriografia	-	-	Padrão-ouro	Ateroembolia, sangramentos, toxicidade do contraste

§ Valores apresentados em comparação com os da arteriografia.

* Valores obtidos em centros de excelência.

** Dados obtidos de estudo conduzido entre 1998 e 2001 (não estão disponíveis estudos mais recentes com delineamento e relevância apropriados).

Revascularização

Até o momento, nenhum ensaio clínico pôde estabelecer vantagens para a revascularização quando comparada ao tratamento clínico em relação à sobrevida, ao controle da pressão arterial, à taxa de eventos cardiovasculares ou à taxa de declínio da filtração glomerular.

Dois ensaios clínicos publicados recentemente, o STAR e o ASTRAL, comparam a ocorrência de desfechos renais, cardiovasculares, controle da pressão arterial e mortalidade entre pacientes portadores de EAR aterosclerótica que realizaram tratamento clínico ou que foram submetidos à revascularização por angioplastia. Nenhum deles conseguiu estabelecer diferença nos desfechos entre os dois grupos, e, em ambos, houve uma taxa elevada de complicações graves associadas à angioplastia, inclusive mortes.

Esses resultados favorecem a escolha de uma abordagem conservadora para a maioria dos pacientes.

O maior ensaio clínico delineado, até o momento, para comparar sobrevida livre de eventos cardiovasculares ou renais entre pacientes com EAR submetidos à revascularização ou tratamento clínico, o CORAL, ainda está em fase de recrutamento e pretende randomizar mais de 1.000 pacientes.

Estudos prévios não randomizados observaram que a média da taxa de filtração glomerular não se modifica após a revascularização. No entanto, em termos de des-

fechos individuais, a filtração glomerular aumenta em 25 a 30% dos casos, diminui em 20 a 25% e, no restante dos casos, não ocorre modificação significativa após a revascularização da artéria renal.

Portanto, é possível que subgrupos específicos possam utilizar a revascularização. A questão central que se impõe é como selecionar esses indivíduos. A tendência atual é considerar candidatos à revascularização pacientes com hipertensão resistente a drogas e/ou com episódios de insuficiência cardíaca congestiva e/ou insuficiência renal progressiva, embora os resultados dos estudos, nesse último grupo de pacientes, sejam bastante heterogêneos.

Pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada, com creatinina plasmática de mais de 3,0 mg/dL e/ou comprimento bipolar do rim igual ou menor que 8 cm provavelmente não possam realizar revascularização, tendo em vista a gravidade da doença parenquimatosa renal.

Quanto à modalidade de revascularização, a angioplastia e a reconstrução cirúrgica têm apresentado resultados similares. Como a intervenção cirúrgica está associada a um maior número de complicações graves, tem-se escolhido a angioplastia como procedimento. O uso do *stent* não parece trazer vantagens em termos de controle da pressão arterial ou de preservação da taxa de filtração glomerular, embora reduza significativamente a taxa de reestenose.

■ Tratamento clínico

Os pacientes que apresentam controle pressórico adequado com o uso de medicamentos anti-hipertensivos, com função renal estável e sem episódios de insuficiência cardíaca congestiva devem continuar realizando tratamento clínico.

Embora se saiba que, em pacientes portadores de EAR bilateral, o uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) possa causar insuficiência renal funcional, esses casos, na verdade, são bastante incomuns, ocasionando a interrupção da droga em somente 2 a 6% dos pacientes.

Não há evidências claras de que os medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina reduzam a progressão da doença aterosclerótica renal, mas comprovadamente diminuem a taxa de mortalidade de pacientes com alto risco cardiovascular. Estudos de coorte relatam que IECAs e BRAs estão associados à redução da mortalidade também de pacientes portadores de EAR.

Portanto, pacientes com EAR, mesmo bilateral, devem ser tratados com medicamentos que agem no sistema renina-angiotensina, pois os benefícios são claramente superiores aos riscos.

No entanto, os níveis de creatinina e potássio plasmáticos devem ser reavaliados uma semana após a administração dessa classe de medicamentos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de EAR, em especial se houver déficit prévio de função renal. Salienta-se que um aumento da creatinina plasmática de até 30% do valor basal é considerado uma resposta hemodinâmica fisiológica e não implica em suspensão das drogas.

O tratamento clínico de pacientes com NI também deve incluir estatinas. A utilização de estatinas reduz o risco de progressão da EAR aterosclerótica e da lesão tecidual renal, com diminuição da fibrose intersticial e controle da aterosclerose sistêmica. São necessários a interrupção do tabagismo, o uso de aspirina e o controle da glicemia em pacientes diabéticos, ressaltando que a maioria dos eventos adversos em pacientes com EAR aterosclerótica são causados por complicações vasculares não renais, incluindo acidente vascular cerebral, eventos coronarianos e doença vascular periférica.

■ Terapias experimentais

Considerando-se a complexidade da fisiopatologia da NI, que envolve aumento do estresse oxidativo e da expressão de mediadores pró-inflamatórios e fibrogênicos, os antioxidantes são uma possibilidade terapêutica racional. O uso de suplementação com vitaminas E e C apresentou resultados promissores em modelos animais, mas é inefetivo quando testado em ensaios clínicos. Atualmente, medicamentos antioxidantes moduladores da inflamação estão sendo submetidos a testes clínicos. Essas drogas ativam o fator nuclear Nrf2, que induz a transcrição de genes que reduzem o estresse oxidativo e suprimem os mediadores inflamatórios. Um medicamento pertencente a essa categoria, avaliado em pacientes portadores de DRC e diabetes, aumentou a taxa de filtração glomerular em 10 mL/min/1,73 m² após um período de 24 semanas, quando comparado ao placebo.

PROGNÓSTICO

O risco decorrente da EAR está associado ao declínio da função renal e à aceleração da doença cardiovascular. Pacientes portadores de EAR aterosclerótica apresentam uma mortalidade de cerca de 16% ao ano, em grande parte devido à doença cardiovascular.

Em uma análise retrospectiva do banco de dados do Medicare norte-americano, que incluiu pacientes com 67 anos de idade ou mais, relatou-se que a probabilidade de morte ou da ocorrência de um evento cardiovascular agudo, entre pacientes com EAR, foi muito maior do que a probabilidade de necessitar de terapia renal substitutiva. Em outro grande estudo de coorte, de base populacional, que avaliou 3.570 pacientes com EAR, a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes que não utilizam IECA ou BRA foi de 13 por 100 pacientes/ano, e a incidência de necessidade de diálise foi de 0,7 por 100 pacientes/ano.

O aumento do risco cardiovascular associado à EAR aterosclerótica parece estar relacionado à aterosclerose concomitante em outros leitos vasculares, à ativação do sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático e à doença renal crônica.

O estudo DRASTIC observou que em pacientes portadores de EAR de mais de 50%, submetidos a tratamento clínico incluindo estatinas, houve progressão da lesão aterosclerótica da artéria renal em 20% dos casos, regressão em 16% e oclusão da artéria em 9%, quando em acompanhamento durante o período de um ano. O risco de atrofia renal, em geral definida como redução de 1 cm ou mais do comprimento bipolar do rim, parece depender do grau de obstrução, chegando a 21%, em dois anos, para obstruções de mais de 60% do lúmen arterial.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Para pacientes com EAR aterosclerótica, diagnóstico presuntivo do caso em questão, é indicada a realização de terapia clínica intensiva, com controle rigoroso da pressão arterial por esquema que inclui bloqueador do sistema renina-angiotensina. Os valores da creatinina e do potássio plasmáticos devem ser monitorados uma semana após a administração da droga. Recomenda-se também a utilização de um antiagregante plaquetário e de uma estatina. O papel da revascularização no tratamento de pacientes com EAR e NI é questionado, devendo esse procedimento ser realizado somente em casos de falha da terapia clínica. Na situação do caso clínico, não é indicada a avaliação das artérias renais por exames invasivos. No entanto, se durante o desenvolvimento do quadro desse paciente houvesse edema agudo recorrente, queda progressiva da filtração glomerular ou hipertensão refratária ao tratamento medicamentoso, a arteriografia visando à angioplastia poderia ser reconsiderada. Deve-se atentar para a ocorrência de cardiopatia isquêmica e vasculopatia periférica, considerando que a probabilidade de o paciente apresentar eventos adversos relacionados a esses locais é maior do que a chance de progressão para DRC terminal.

REFERÊNCIAS

1. Textor SC. Ischemic Nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1974-82.
2. Murphy TP, Cooper CJ, Dworkin LD, Henrich WL, Rundback JH, Matsumoto AH, et al. The Cardiovascular Outcomes with Renal Athero-

sclerotic Lesions (CORAL) study: rationale and methods. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(10):1295-300.

LEITURAS RECOMENDADAS

ASTRAL Investigators; Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, et al. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1953-62.

Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):901-12.

Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):840-8, W150-1.

Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1972-8.

Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, et al. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension*. 2010;55(4):961-6.

Lerman LO, Textor SC, Grande JP. Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(3):196-203.

Levin A, Linas S, Luft FC, Chapman AB, Textor S; ASN HTN Advisory Group. Controversies in renal artery stenosis: a review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol*. 2007;27(2):212-20.

Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Brenner BM editor. *Brenner and Rector's: the kidney*. Philadelphia: Saunders; 2008 p. 1528-66.

Textor SC, Lerman L. Renovascular Hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1159-69.

Síndrome nefrótica primária em adultos

*Daniela Dias Morales
Elvino Barros*

*Francisco José Veríssimo Veronese
José Vanildo Morales*

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 47 anos, estava apresentando, há 60 dias, edema periorbital, seguido de edema de membros inferiores (Msls). Ela relatou que sua urina tinha aspecto espumoso. Há 30 dias, percebeu aumento de volume do abdome e sensação de corpo inchado. A paciente afirmou não haver sintomas, doenças prévias, história familiar de nefropatia, diabetes melito ou hipertensão arterial. Teve duas gestações normais.

No exame físico, foram verificados pressão arterial de 110/70 mmHg, frequência cardíaca de 86 bpm, edema de Msls, do tipo mole, de ++++/4 (até os joelhos). A partir do exame do abdome, observou-se ascite de grau leve.

Os exames laboratoriais realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes: exame qualitativo de urina: proteína de ++++/4+, eritrócitos de 42/ μ L, leucócitos de 8/ μ L, 20 cilindros hialinos e 2 cilindros gordurosos; hematócritos de 42%, ureia de 32 mg/dL, creatinina de 0,8 mg/dL, glicose de 87, albumina sérica de 2,1 g/L, colesterol total de 380 mg/dL, triglicerídeos de 270 mg/dL; proteinúria de 24 horas de 3,9 g e IPC de 8,6.

Os exames realizados para investigação complementar e seus respectivos resultados foram os seguintes:

Fator antinuclear (FAN): não reagente, C3: 23, C4: 95, anti-DNAs: negativo; anti-HIV, anti-HCV e HbsAg: negativos; VDRL (*veneral disease research laboratory*): negativo; crioglobulinas: negativo; proteinograma sérico e urinário: ausência de pico monoclonal.

A ultrassonografia de vias urinárias evidenciou rins de tamanho, forma e ecogenicidade normais.

DEFINIÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada pela ocorrência de proteinúria maciça, edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e lipidúria.¹ A proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária de mais de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal (SC) em 24 horas, ou de mais de 50 mg/kg de peso em 24 horas.

EPIDEMIOLOGIA

A SN afeta adultos e crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (SN idiopática ou primária) ou por diversas doenças (SN secundária). A SN primária é a forma mais prevalente, tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, apenas 20 a 25% dos casos são de SN secundária, decorrentes de diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outras condições.^{1,2}

ETIOLOGIA

As principais doenças renais que causam SN primária são as seguintes:

- glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF);
- glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI);
- alterações glomerulares mínimas (AGM);
- glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP);
- glomerulonefrite por depósitos mesangiais de IgA (GNIgA).

Segundo dados internacionais, os principais tipos histológicos de glomerulonefrite que se manifestam por SN primária em adultos são a GESF (35%) e a GNMI (33%) (1). Atualmente, casos de GESF apresentam uma

incidência crescente que excedeu os de GNMI, conforme relatado no registro brasileiro de biópsias renais.³

Morales e colaboradores⁴ relataram que, no período de 1990 a 2007, foram diagnosticados 309 casos de SN em pacientes com mais de 14 anos de idade, dos quais 219 (71%) apresentaram SN primária. A distribuição dos tipos histológicos das glomerulonefrites foi 45,6% de GESF, 28,3% de GNMI, 11,9% de AGM, 11,9% de GNMP e 2,3% de GNIgA, cujas histologias podem ser observadas na Figura 82.1.

SINAIS E SINTOMAS

Os principais sintomas e sinais da síndrome nefrótica estão relacionados à proteinúria nefrótica e à doença

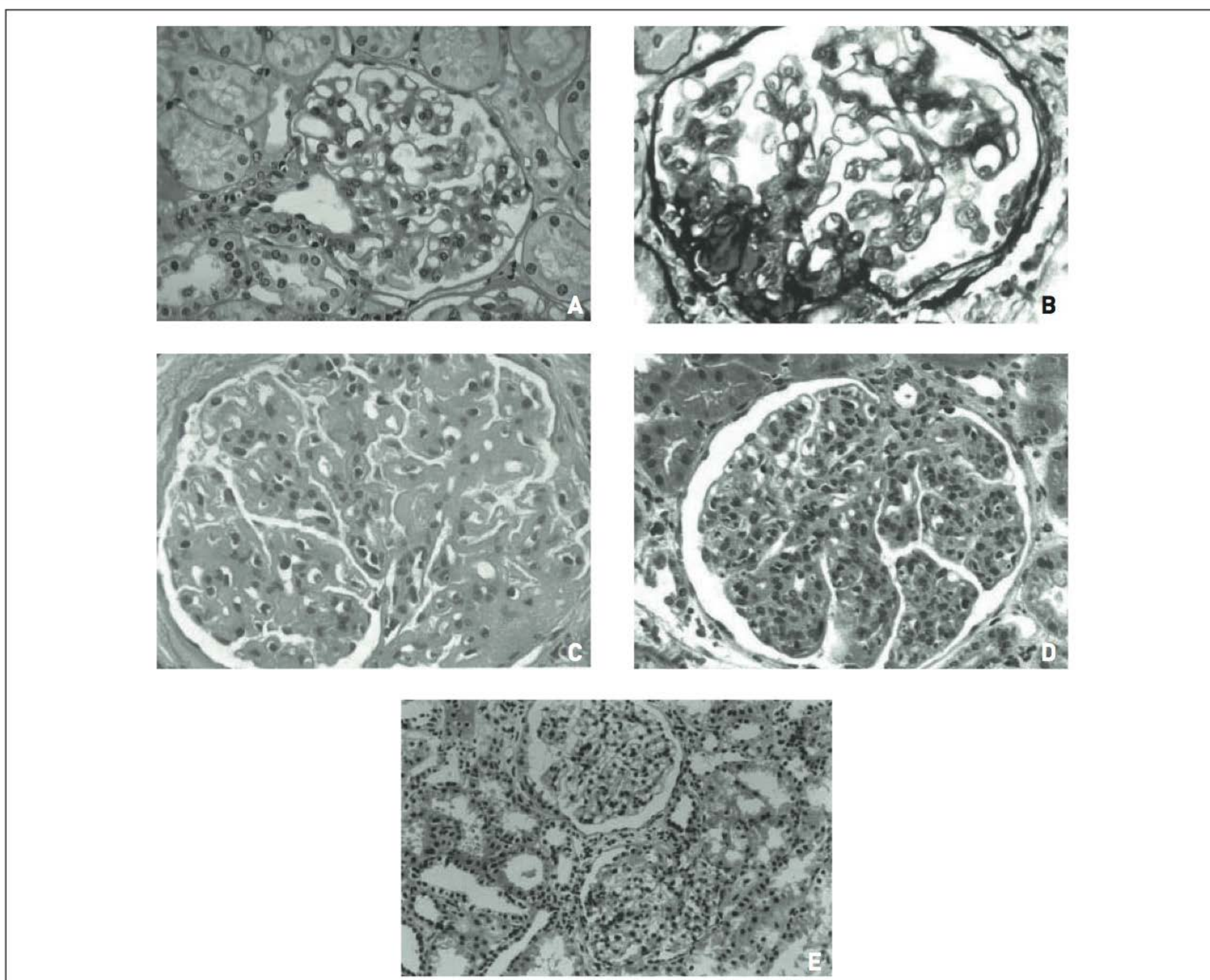


FIGURA 19.1

Histopatologia das glomerulopatias primárias. (A) Alterações glomerulares mínimas (PAS, 200X). (B) Glomeruloesclerose segmentar e focal (Prata Metenamina, 400X). (C) Glomerulonefrite membranosa (HE, 400X). (D) Glomerulonefrite membranoproliferativa (HE, 400X). (E) Nefropatia por IgA (Tricromo, 200X).

- **Baixo peso molecular** (< 23.000 d): enzimas, produtos de degradação do fibrinogênio, hormônios (insulina, PTH, hormônio do crescimento).
- **Peso molecular intermediário** (albumina, 69.000 d).
- **Alto peso molecular**: gamaglobulina (160.000 d), ferritina (480.000 d).

A proteinúria não ocorre apenas por perda de proteínas no glomérulo. Os túbulos renais, por meio da alça espessa de Henle, secretam uma proteína denominada Tamm-Horsfall. Nessas condições, em 24 horas, a quantidade de proteínas na urina é de 150 a 200 mg, e a composição básica é de 40% de albumina, 40% de proteína de Tamm-Horsfall, 20% de globulinas, como IgA, IgG, Kappa, lambda e células e restos celulares do epitélio urinário.

Nos pacientes com glomerulopatias em geral, e especialmente nos que se apresentam com SN, há alterações da permeabilidade da *barreira glomerular* mais ou menos graves. Algumas vezes, passam por essa barreira albumina e proteínas de alto peso molecular, que ultrapassam a capacidade de reabsorção tubular, resultando no aumento da excreção urinária de albumina, proteínas de baixo peso molecular e pequenas frações de proteínas de alto peso molecular. Nessa situação, a proteinúria é chamada de *proteinúria seletiva*. Em casos de danos mais graves, há aumento da permeabilidade de moléculas maiores e, devido à saturação do mecanismo tubular de reabsorção, a urina apresenta quantidades maiores de proteínas de alto peso molecular, constituindo a *proteinúria não seletiva*.⁵

Um exemplo de proteinúria seletiva é a SN por AGM, em que é observada grande quantidade de albumina na urina e mínimas quantidades de proteínas de alto peso molecular. Em contraste, em casos de glomerulonefrite membranosa (GNM), a excreção de albumina e de macromoléculas é elevada. Entretanto, *proteinúria nefrótica* não resulta apenas de um defeito no filtro ou na barreira glomerular. Diversos estudos têm observado que, em alguns casos, há perda da carga elétrica negativa da barreira glomerular, facilitando a passagem de albumina que é carregada negativamente.

É bastante reconhecido que o problema central de pacientes com SN, independentemente da doença renal, é a hipoalbuminemia causada pela perda urinária persistente de proteínas. Apesar da perda gastrointestinal por transudação da albumina, por meio da parede intestinal, que ocorre em nefróticos, não há evidências de que esse fator contribua significativamente para o desenvolvimento de hipoalbuminemia. Contudo, a perda urinária não parece ser um fenômeno isolado como causa da hipoalbuminemia. Por exemplo, pacientes que realizam diálise peritoneal crônica perdem *valores nefróticos* de proteínas, mas geralmente apresentam albumina sérica normal.

Formação do edema em pacientes com síndrome nefrótica

A principal consequência da hipoalbuminemia é o edema. A redução da albumina sérica diminui a pressão oncótica, com acúmulo de fluidos no interstício.^{1,4,6}

Tradicionalmente o modelo de formação do edema nefrótico é denominado *underfilling*, pois, nos pacientes com albumina muito baixa, há passagem aumentada de fluido para o interstício, resultando em hipovolemia, que pode ser agravada por outros fatores (p. ex., diarreia e uso excessivo de diuréticos). A redução do volume intravascular eleva a liberação de ADH, renina e angiotensina II, com diminuição do fluxo sanguíneo renal. Esses dois fatores causam a retenção de sódio e a redução da função renal, respectivamente. A água e o sódio retidos por esse mecanismo não permanecem no espaço intravascular devido à hipoalbuminemia.⁶

Entretanto, na prática, a fisiopatologia da formação do edema em casos de SN é mais complexa do que a descrita pelo modelo tradicional, e vários argumentos experimentais e clínicos podem ser utilizados. O estudo de Dorhout e colaboradores,⁶ observou redução de volume intravascular discreto em 38% dos pacientes com SN; 48% apresentaram volume normal; e 14%, aumento de volemia.

Em contraste com o modelo *underfilling*, outros estudos propuseram a hipótese do *overflow*, em que há aumento do volume e da pressão hidrostática intravascular. Embora sem unanimidade, essa hipótese ainda permanece em discussão. Nesses pacientes, o mecanismo de retenção de sódio ocorreria por diminuição da ação do fator natriurético atrial (FNA) no nível dos túbulos renais.

Uma explicação possível para a sequência das alterações é a de que o volume intravascular possa estar reduzido nas fases iniciais da SN, particularmente em pacientes com AGM, mas a volemia volta ao normal à medida que se desenvolve a anasarca. Conforme a progressão da SN, estabelece-se um novo estágio da retenção de sódio, e, neste, há retenção de sódio e água com a presença de edema significativo. A pressão hidrostática tecidual aumenta e faz o volume de sangue retornar ao normal. Dessa forma, é provável que ambos os mecanismos, *underfilling* e *overflow*, ocorram em diferentes períodos, no mesmo paciente, durante o desenvolvimento da doença.^{1,4-6}

QUADRO CLÍNICO

A principal manifestação apresentada por pacientes com SN é o edema, que ocorre, no início, de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Na fase inicial, algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns, como perda aguda de função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções.^{5,6}

Na avaliação inicial, a história e o exame clínico realizados adequadamente permitem levantar suspeitas de potenciais causas secundárias, como diabetes, lúpus sistêmico, infecções virais ou bacterianas, uso de medicamentos e neoplasias.

Nas fases iniciais da SN, as principais complicações são infecções, trombose venosa ou arterial e insuficiência renal aguda. Pacientes que não respondem ou não utilizam os protocolos específicos de tratamento da glomerulonefrite podem permanecer durante meses ou anos em *estado nefrótico*, sob risco de desenvolver essas complicações. Adicionalmente, outras manifestações podem ocorrer, como hiperlipidemia, desnutrição e insuficiência renal crônica devido a glomerulonefrite, alteração de várias funções endócrinas e distúrbios hidreletrolíticos.^{5,6}

As principais infecções bacterianas¹ que ocorrem em pacientes nefróticos são a peritonite espontânea, as infecções cutâneas e a pneumonia.

Há complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa, em até 40% dos pacientes adultos.⁶ Entre elas, as mais frequentes são a trombose de veia renal (29%), tromboembolismo pulmonar (17 a 28%) e trombose venosa profunda de membros inferiores (11%), mas essas complicações podem ocorrer em outros leitos vasculares. A trombose arterial também se manifesta em adultos, tendo o acidente vascular cerebral isquêmico uma elevada morbimortalidade em pacientes nefróticos.⁷

Em adultos, a existência de SN aumenta o risco de doença arterial coronariana em quatro vezes em relação a controles pareados para idade e sexo.⁸

A insuficiência renal, nos pacientes com SN, pode ocorrer de forma aguda ou crônica, decorrente da evolução progressiva da glomerulonefrite, mas também associada ao estado nefrótico. Entre as possíveis causas de insuficiência renal aguda, citam-se a hipovolemia, que pode apresentar-se devido ao uso de diuréticos, ao uso de medicamentos nefrotóxicos e, mais raramente, à trombose de veias renais.⁹

O desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC) depende do tipo histológico da doença primária e da resposta ao tratamento. Em torno de 50% dos pacientes com GESF ou GNMP desenvolvem IRC em 10 anos, havendo ainda a possibilidade de recorrência nos pacientes submetidos a transplante renal.^{1,5,9} Nos casos de GNMI, há remissão espontânea em 20 a 30% dos casos, e outros 20 a 40% evoluem para IRC em 5 a 10 anos.^{8,10} O tipo AGM raramente apresenta progressão para insuficiência renal crônica progressiva.^{1,5} Entretanto, independentemente do tipo histológico, pacientes com proteinúria nefrótica

(> 3,5 g/dia) apresentam um risco 35% maior de desenvolvimento de IRC, em 2 anos, quando comparados a pacientes com proteinúria não nefrótica (< 2,0 g/dia), nos quais o risco é de apenas 4%.¹¹ A lesão estrutural do rim ocorre devido à passagem das proteínas pelo mesângio glomerular e pelo interstício renal, que, associado a alterações da hemodinâmica glomerular e secreção de citocinas e fatores de crescimento, resulta em glomerulosclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas.^{1,2,9}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SN é realizado por critérios clínicos, laboratoriais e pela análise histopatológica da biópsia renal. Em adultos, uma análise clínica e laboratorial criteriosa permite diagnosticar até 25% dos casos de SN secundária.^{1,5}

■ Diagnóstico laboratorial

Os critérios laboratoriais utilizados para o diagnóstico da SN são os seguintes:^{1,2,5,6}

- Proteinúria maciça: excreção urinária > 3,5 g de proteína por 1,73 m² de SC, em 24 horas, ou > 50 mg/kg de peso em 24 horas.
- A relação proteína/creatinina, em amostra matinal de urina, ≥ 3,0 apresenta sensibilidade de cerca de 90%, em qualquer nível de função renal, para o diagnóstico de proteinúria nefrótica.¹²⁻¹⁵
- Albuminúria: para o diagnóstico de SN em casos de nefropatia diabética, foram propostos níveis de albuminúria de 2,2 g/24 h e da relação albuminúria/creatininúria de 2,2.
- Hipoproteinemia: albumina sérica < 3 g/dL.
- Dislipidemia: elevação dos níveis de colesterol total, colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos existentes na grande maioria dos pacientes nefróticos.
- Lipidúria.

A albuminúria de 2,2 g/24 h também foi preditiva de progressão de doença e sobrevida do paciente a curto prazo. Uma excelente acurácia desses valores pode evidenciar a existência de outros sinais e sintomas de SN, sendo equivalentes aos pontos de corte convencionalmente utilizados para estabelecer diagnóstico de proteinúria nefrótica, em casos de glomerulopatias primárias, de 3,5 g/24 h ou IPC de 3,5.

■ Diagnóstico histopatológico

Em todos os casos de SN primária e na maioria dos casos de SN secundária, a punção biópsia renal percutânea deve

ser realizada, pois a análise histopatológica possibilita a definição, além da etiologia, do planejamento terapêutico e do prognóstico do paciente.

■ Diagnóstico diferencial

Outros exames são necessários para descartar o diagnóstico das principais doenças sistêmicas subjacentes, potenciais causas da síndrome nefrótica, como diabetes melito, hepatites virais (B e C), soropositividade para HIV, colagenoses (como lúpus eritematoso sistêmico) amiloidose, mieloma múltiplo e outras paraproteinemias além de neoplasias. Em casos mais raros, outros testes (p. ex., sífilis, crioglobulinemia, sarcoidose) devem ser solicitados. Como o diagnóstico definitivo da glomerulopatia é estabelecido por meio de biópsia renal, é necessária a realização de hemograma, provas de coagulação e exame de imagem renal pré-biópsia. O exame comum de urina é fundamental para estabelecer atividade da doença, definida pela existência de cilindros celulares (principalmente hemáticos), hematúria (> 5 hemácias/campo) e proteinúria.^{1,16-18}

Os exames complementares para o diagnóstico das condições apresentadas e que constituem o protocolo de investigação assistencial em glomerulopatias são hemograma, plaquetas, provas de coagulação, creatinina, glicose, exame comum de urina, anti-HIV, HBsAg, anti-HCV, VDRL, fator antinuclear, anti-DNAs, complementos (C₃ e C₄), crioglobulinas, eletroforese de proteínas no sangue e na urina, relação kappa/lambda no sangue e na urina. A investigação das neoplasias mais prevalentes inclui raio X de tórax, ultrassonografia abdominal total (eventualmente tomografia computadorizada), exame ginecológico e mamografia, colonoscopia e antígeno prostático-específico (PSA). O exame mais detalhado de imagem renal, por meio da ultrassonografia das vias urinárias, também é indispensável para a informação morfológica da nefropatia, em

relação ao tamanho e à ecogenicidade global e cortical dos rins, à existência de sinais de insuficiência renal aguda ou crônica, entre outras.^{1,2,5,18}

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com SN consiste em medidas gerais e medidas específicas, selecionadas de acordo com o tipo de doença renal primária. As medidas gerais indicadas são restrição de sal, uso ponderado de diuréticos, para tratamento do edema, inibidores da enzima conversora de angiotensina, para redução da proteinúria, estatinas, para tratamento da dislipidemia e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos.^{1,2,5,6,18}

O tratamento escolhido para a doença primária renal é definido a partir do resultado da biópsia renal e de fundamenta-se na administração de corticosteroide e de outros medicamentos imunossupressores. Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão apresentados na Tabela 82.1.

Define-se o tratamento conforme os tipos histológicos, apresentados a seguir:

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).

A opção terapêutica inicial é a prednisona, com índices de resposta (remissão parcial ou total da proteinúria) de 40 a 60%, em estudos de séries de casos, sendo que a falha na resposta está associada a maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal crônica.^{19,20} Em caso de recidiva, pode-se realizar nova administração de corticosteroide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ou dependência aos corticosteroides, ou de efeitos colaterais que limitem o uso, é indicado o uso de ciclosporina ou ciclofosfamida. Em ensaio clínico randomizado, que comparou a associação de ciclosporina e prednisona à de placebo e prednisona, houve aumento significativo

TABELA 82.1 Critérios de resposta ao tratamento de pacientes adultos com SN primária

Tipo de resposta	Critérios clínicos e laboratoriais
Total ou completa	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídeos, proteinúria de 24 horas < 0,3 g/1,73 m ² SC ou IPC < 0,3
Parcial	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídeos, proteinúria de 24 horas entre 0,3 e 3,5 g/1,73 m ² SC ou IPC entre 0,3 e 3,0 (ou redução de 50% do valor basal)
Resistente	Persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas ≥ 3,5 g/1,73 m ² SC ou IPC ≥ 3,0 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide
Recidiva	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico (frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 12 meses)
Dependência a corticosteroide	Duas ou mais recidivas durante o período de redução da dose do corticosteroide, ou 2 recidivas consecutivas, ocorrendo em 2 semanas do término da corticoterapia

SC, superfície corporal; IPC, índice proteína/creatinina em amostra de urina.

na taxa de remissão (12% de remissão completa e 57% de remissão parcial comparados a 4% de remissão parcial no grupo-placebo), além da prevenção do declínio da função renal.^{18,19,21} A taxa de recidiva após a suspensão do tratamento, no entanto, foi alta, em torno de 60%, o que também se relatou em outros estudos.^{18,19} Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria dessa glomerulopatia elevou-se significativamente após o prolongamento do uso da prednisona de 8 a 12 para, no mínimo, 16 semanas, pois pacientes adultos, em geral, respondem mais tardiamente do que crianças. Outro aspecto clinicamente relevante foi a separação de GESF primária dos casos de GESF secundária a outras doenças (p. ex., Aids, obesidade mórbida, nefropatia do refluxo, rim único, entre outras), pois, nesses casos, não está indicada a terapia imunossupressora.^{5,18,21,22}

Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI). A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa e os resultados de diferentes ensaios clínicos fazem com que seu tratamento seja um tema controverso. Em ensaios clínicos randomizados, não houve evidência de benefício do uso isolado de prednisona em relação à remissão ou à redução do risco de desenvolvimento de insuficiência renal, mesmo quando avaliados conjuntamente em metanálise.^{1,14-16}

A administração de clorambucil e prednisona, em meses alternados, durante seis meses, foi avaliada em ensaio clínico randomizado, no qual se observou uma maior taxa de remissão e de preservação da função renal em relação ao grupo-controle, com um acompanhamento médio de 31 meses.^{14,15} No seguimento posterior, ao longo de 10 anos, a probabilidade de remissão parcial ou completa foi de 83%, no grupo tratado, e 38%, no grupo-controle, e a probabilidade de sobrevida sem diálise foi de 92%, no grupo tratado, e 62%, no grupo-controle.¹³⁻¹⁵ Evidenciou-se mais eficácia no tratamento com clorambucil e prednisona comparado ao com prednisona isolada quanto à indução de remissão; no entanto, após quatro anos, não houve diferença significativa entre os grupos. Os mesmos autores compararam posteriormente o uso de clorambucil ou ciclofosfamida em associação à prednisona.¹⁶ Não foi observada diferença significativa em relação ao índice de remissão ou na função renal, mas houve menor incidência de efeitos adversos com a ciclofosfamida (4,5%) em relação ao clorambucil (12%), o que torna a ciclofosfamida o citotóxico mais indicado atualmente quando o tratamento com corticosteroide alternado com uma droga citotóxica, por seis meses, é prescrito no tratamento da GNMI.¹⁷ Outros estudos, porém, não apontaram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica (16-18). Entretanto, em duas metanálises, associou-se a utilização de ciclofosfamida a uma maior taxa de remissão, mas não foi verificada diferença significativa em relação à preservação da função renal.^{13,17,18}

Avaliou-se a utilização da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide em ensaio clínico randomizado.¹⁹ O grupo que realizou administração de ciclosporina e prednisona apresentou maior taxa de remissão em relação ao grupo que usou prednisona e placebo, mas não houve diferença quanto à função renal.

Em revisão recente sobre o tema,²⁰ concluiu-se que os tratamentos de pacientes com nefropatia membranosa idiopática apresentam problemas, tais como inefetividade em todos os pacientes, maior número de remissão parcial do que total da proteinúria, proporção significativa de efeitos adversos e ocorrência considerável de recidivas após interrupção do tratamento. Entretanto, a taxa de remissão parcial ou completa de SN por glomerulonefrite membranosa atingiu até 83% em algumas séries.¹⁴

Alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas (AGM). Há poucos estudos sobre o tratamento das alterações glomerulares mínimas em adultos. A seleção dos fármacos e a base científica para a sua indicação têm como referência os estudos realizados em crianças, que apresentam SN idiopática em mais de 90% das vezes, a maioria por lesões mínimas. Segue-se, então, a mesma linha de tratamento empregado em nefrologia pediátrica.^{1,4,5,20} A opção inicial é a utilização de prednisona, mas, para pacientes adultos, o critério de corticorresistência é estabelecido apenas após 16 semanas de tratamento em doses plenas.

O uso de ciclofosfamida e ciclosporina é indicado para os casos de recidivas frequentes ou resistência ao tratamento com prednisona.^{1,6} A administração desses imunossupressores em casos de corticorresistência ou corticodependência apresenta baixo nível de evidência que favoreça esse uso, mas este pode ser justificado se existir tendência de desenvolvimento de insuficiência renal crônica não havendo controle da SN.^{1,4,6}

Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP). Os estudos sobre o tratamento da GNMP primária são muito heterogêneos e envolveram um pequeno número de pacientes, pois a incidência da GNMP é menor do que a dos demais tipos apresentados anteriormente. Os estudos divergem em relação aos tipos de GNMP incluídos, idade dos pacientes, definições de resposta ao tratamento, duração do tratamento e tempo de seguimento.²¹⁻²³

O tratamento inicial de adultos com GNMP idiopática envolve o uso de prednisona ou da associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol. Não há estudos controlados sobre a administração da prednisona em adultos. A utilização da prednisona tem como base estudos realizados em crianças, nos quais foi observada melhora da proteinúria e da função renal.²³

A associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol foi avaliada em ensaio clínico randomizado em comparação ao grupo-placebo que evidenciou melhora da proteinúria e preservação da função renal ao longo de um ano de tratamento.²³ Em outro estudo, com três anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal.²² Apesar da avaliação conjunta dos estudos não indicar benefício em relação à preservação da função renal, a redução do grau de proteinúria *per se* com o uso desse esquema, caracterizando uma resposta parcial ao tratamento, é benéfica na evolução da glomerulonefrite.

O tratamento com ciclosporina e ciclofosfamida foi relatado em estudos de séries de casos, com e sem associação com prednisona, apresentando melhora da proteinúria e da função renal, mas, até o momento, o nível de evidência é baixo, reservando-se aos casos graves de progressão rápida.

As evidências atuais sugerem que o impacto do tratamento com prednisona, em pacientes com GNMP, sobre a função renal, a longo prazo, é pequeno, e podem ocorrer eventos adversos significativos (p. ex., infecções, leucopenia, maior incidência de sangramento com os antiadesivos plaquetários) nos pacientes tratados. Quando a GNMP tem uma apresentação rapidamente progressiva, devem-se utilizar imunossuppressores, como citotóxicos, ou um inibidor da calcineurina, como a ciclosporina.^{5,21-23}

Nefropatia por IgA com síndrome nefrótica (NIgA). A NIgA pode manifestar-se de várias formas, sendo mais comuns as alterações urinárias assintomáticas (micro-hematúria e proteinúria, isoladas ou associadas) e a hematúria macroscópica recorrente. Com menos frequência, pode apresentar-se como GN rapidamente progressiva (GN crescêntica), insuficiência renal aguda e SN. Nessa última síndrome, apenas 3 a 5% dos casos são por NIgA, sendo mais comum a ocorrência em crianças e adolescentes.^{1,3-5,24} Existem vários protocolos disponíveis para o tratamento de pacientes com essa nefropatia,¹⁸ mas, neste capítulo, aborda-se apenas o tratamento dos pacientes que se apresentam com SN.

O uso de corticosteroides está indicado, em contraposição à controvérsia que existe quando as alterações glomerulares já estão em estágios mais avançados (p. ex., esclerose segmentar e focal). A recomendação, se a proteinúria é ≥ 3 g/24 h, é utilizar o mesmo esquema da SN com alterações mínimas (não IgA), em que há resposta ao corticosteroide em até 80% dos casos.¹ A associação de prednisona e ramipril é mais efetiva do que o uso de ramipril isoladamente na redução da progressão da doença renal na NIgA proteinúrica em um ensaio clínico randomizado.^{24,25} Recentemente, uma metanálise de estudos controlados, comparando corticosteroides a placebo em pacientes com NIgA, alguns com SN, evidenciou que os

corticosteroides foram associados a menor proteinúria e menor risco de evolução para insuficiência renal crônica avançada.^{25,26} Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteroide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é maior do que 50%.

Recidiva da síndrome nefrótica. Para qualquer glomerulonefrite, uma recidiva do quadro nefrótico exige um novo curso de tratamento, cuja duração é a mesma do tratamento inicial, mas que pode ser reduzida nos casos de uma resposta precoce. Em relação à ciclosporina, a tendência é manter a droga por vários anos como forma de controlar a doença. Essa conduta de novo tratamento não é necessária quando a proteinúria $\geq 3,5$ g/24 h ou o índice proteína-creatinina (IPC) $\geq 3,0$ decorrem de lesões cicatriciais (esclerose glomerular), e não por atividade da doença, o que, em alguns casos, só pode ser determinado por uma nova biópsia renal.^{1,2,5}

■ Critérios para a interrupção do tratamento

Os critérios para suspensão do tratamento são baseados no desaparecimento das manifestações da SN e podem constituir uma resposta total ou parcial aos imunossuppressores.^{1,2,5} Esses critérios são os seguintes: desaparecimento do edema; normalização da albumina e dos lipídeos séricos; normalização da proteinúria na resposta total ($< 0,3$ g/24 h/1,73 m² SC ou IPC $< 0,3$) ou redução significativa da proteinúria na resposta parcial (0,3-3,5 g/24 h/1,73 m² SC ou IPC 0,3-3,5, ou redução de 50% do valor basal); melhora da função renal (normalização ou redução de 50% do valor basal da creatinina sérica) em pacientes com glomerulonefrites concomitantes à insuficiência renal; normalização/redução da proteinúria e da creatinina sérica (esse critério não é válido no manejo de pacientes com glomerulonefrites em que já ocorreu dano crônico irreversível [cicatriz] de grau grave nos rins, caso em que o tratamento deve ser interrompido ou eventualmente não iniciado); suspensão imediata dos imunossuppressores se o risco de desenvolvimento de complicações mórbidas, como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina ou tacrolimus), for maior do que o benefício presumido do tratamento e interrupção imediata dos imunossuppressores se ocorrerem eventos adversos graves relacionados a essas drogas.

■ Monitoração do tratamento de pacientes com síndrome nefrótica

A monitoração do tratamento é realizada por meio da avaliação clínica e laboratorial. Enquanto houver SN, as avaliações clínicas e laboratoriais devem ser mensais ou em intervalos ainda menores para os pacientes que

utilizam medicamentos citotóxicos, principalmente para identificação imediata de leucopenia, quando, então, o medicamento deve ser suspenso devido a risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações associadas a grande potencial de morbidade e mortalidade.^{1,2,5,6}

Nos pacientes em que ocorre remissão, as avaliações podem ser feitas duas a quatro vezes ao ano ou mais frequentemente em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos para avaliação incluem creatinina sérica, proteinúria de 24 horas e/ou índice proteína/creatinina em amostra de urina, albumina sérica, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídeos, exame qualitativo de urina, hemograma e glicose. A solicitação de outros exames deve ser individualizada.

Nos pacientes que utilizam ciclosporina (ou tacrolimus), a verificação da creatinina e do nível sérico dessas drogas deve ser realizada semanalmente, no primeiro mês de tratamento, e, após, a cada quatro semanas, a fim de evitar nefrotoxicidade aguda e/ou crônica associada ao inibidor de calcineurina (IC), que resulta em insuficiência renal progressiva por fibrose intersticial e atrofia tubular. O nível terapêutico do IC é estabelecido pelo nível de vale, quando a dosagem é feita com sangue coletado 1 hora antes da próxima dose. Na fase inicial do tratamento, considera-se a concentração de 150 a 200 ng/mL um nível aceitável de ciclosporina, mas, na fase de manutenção, a meta terapêutica é 100 a 150 ng/mL para evitar nefrotoxicidade.²⁷ A administração de tacrolimus deve ser de 5 a 10 ng/mL e, na manutenção, de 5 a 8 ng/mL. Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo dessas drogas é extremamente variável, tanto intraindividual quanto interindividual.

Os pacientes que usam ciclofosfamida devem realizar hemograma semanalmente durante o tratamento. Em caso de redução da contagem de leucócitos, deve-se reduzir a dose do medicamento em 50%. Se a contagem de leucócitos for $< 3.000/\text{mm}^3$, a de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$ e/ou a de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$, o tratamento deve ser suspenso. Dosagens de aspartato-aminotransferase (AST) e alanino-aminotransferase (ALT) devem ser administradas mensalmente. Se os valores das transaminases forem de 2 a 2,5 vezes maiores do que valor basal (limites superiores variam conforme o laboratório), deve-se cessar a utilização de ciclofosfamida.

■ Acompanhamento após o tratamento

Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema e suspensão dos imunossupressores, as consultas devem ser realizadas a cada 60 ou 90 dias até o final do primeiro ano. Depois desse período, o paciente deve ser reavaliado a cada seis meses, durante três anos e, após quatro a cinco anos, se não apresentou

recidiva da SN e apresenta-se clinicamente estável, a cada 12 meses.⁶

O diagnóstico clínico e laboratorial inicial de pacientes com SN geralmente não apresenta dificuldades para ser realizado. Nas fases iniciais, os objetivos principais são diagnosticar e tratar as complicações do estado nefrótico, muitas vezes graves e independentes da etiologia da SN, além de utilizar *medidas gerais*, como restrição de sal, uso ponderado de diuréticos e, em casos selecionados, administração de inibidores da enzima conversora ou bloqueadores do receptor da angiotensina. Concomitantemente ou após a resolução do quadro inicial, tem-se como objetivo o diagnóstico etiológico da doença, podendo ser de causa primária ou secundária. Em casos de glomerulopatias primárias e algumas formas secundárias, esse diagnóstico necessariamente depende da biópsia renal, a qual possibilita a definição do protocolo de *tratamento específico* de um ou mais imunossupressores a serem prescritos.

Uma quantidade significativa de pacientes permanece apresentando proteinúria e suas consequências (*estado nefrótico*) apesar da utilização dos protocolos de *tratamento específico*. Nesses pacientes, a decisão da realização de *medidas gerais* quase sempre é mais adequada do que a utilização de drogas com baixa probabilidade de resposta e alto potencial de efeitos colaterais, como corticosteroides, agentes citotóxicos e/ou inibidores da calcineurina a longo prazo. Na literatura, existem poucos dados sobre os resultados das estratégias de nefroproteção em pacientes com SN prolongada, e, futuramente, o uso de drogas mais eficientes e com menos efeitos colaterais poderá ampliar as possibilidades de tratamento específico.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O diagnóstico de SN é evidente pelo quadro de edema, hipoalbuminemia, proteinúria $> 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$, associado à hiperlipidemia. Para complementar a investigação e planejar o tratamento dessa paciente, é necessária a hospitalização. A biópsia renal sempre é indicada quando os quadros clínico e laboratorial apontam para uma glomerulopatia primária (ausência de doença sistêmica). A histopatologia, nesse caso, evidenciou GNM, com espessamento da membrana basal glomerular e *spikes* característicos na coloração pela prata metenamina. A partir da imunofluorescência, são verificados depósitos granulares em alças capilares de IgG e C3, típicos da GNM. A abordagem terapêutica dessa glomerulonefrite, quando

a função renal é normal e a proteinúria menor do que 4,0 g/24 h, envolve um tempo de observação de pelo menos seis meses, pois, nesse período, pode ocorrer resolução espontânea da GNM. Nesses seis meses, indica-se o uso de IECA ou bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (AG-II) para redução de proteinúria. Se a paciente não apresentar remissão espontânea após esse período, pode-se utilizar imunossupressão com corticosteroide (metilprednisolona IV e prednisona VO) e ciclofosfamida, via oral, durante seis meses (esquema Ponticelli). Em caso de não haver resposta ao tratamento, a ciclosporina neoral está indicada como tratamento de resgate. Alguns centros utilizam ciclosporina como a primeira opção de tratamento. É importante a monitoração clínica (p. ex., desenvolvimento de complicações, como infecção) e laboratorial (p. ex., função renal, nível de proteinúria, leucopenia, etc.) quinzenal inicialmente e, depois, mensal durante todo o período do tratamento imunossupressor.

REFERÊNCIAS

- Nachman PH, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's the Kidney*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 987-1066.
- Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic syndrome: minimal change nephropathy, focal glomerulosclerosis, and collapsing glomerulopathy. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1585-672.
- Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):490-6.
- Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome nefrótica primária em adultos: estudo de coorte com seguimento de 17 anos. *J Brasil Nefrol*. 2008;30 supl:47A.
- Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev*. 2003;83(1):253-307.
- Dorhout EJ, Roos JC, Boer P, Yoe OH, Simatupang TA. Observations on edema formation in the nephrotic syndromes in adults with minimal lesion. *Am J Med*. 1979;67(3):378-84.
- JV Morales. Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS, organizadores. *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 189-212.
- Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int*. 1988;33(3):708-15.
- Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004;17(5):666-72.
- Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2242-6.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1999;56(6):2220-6.
- Morales JV, Veronese FV, Prompt CA. Tratamento da glomerulosclerose segmentar e focal primária com síndrome nefrótica em adultos: experiência de 15 anos. In: Cruz J, Cruz HM, Kirsztajn GM, Barros RT, editores. *Atualidades em nefrologia* 10. São Paulo: Sarvier; 2008. p. 182-7.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984;310(15):946-50.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-04.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1995;48(5):1600-4.
- Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol*. 1981;1(1):11-6.
- Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsini M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(5):497-503.
- Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(8):1553-8.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90.
- Waldman M, Austin HA 3rd. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):469-79.
- West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int*. 1986;29(5):1077-93.
- Zäuner I, Böhler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(6):619-22.
- Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*. 1999;70:S41-6.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathologic definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009;76(5):546-56.
- Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3694-701.
- Cheng J, Zhang X, Zhang W, He Q, Tao X, Chen J. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol*. 2009;30(4):315-22.
- Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2009;76(5):477-80.

Infecção urinária

Elvino Barros

Francisco José Veríssimo Veronese

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 30 anos de idade, comparece à consulta médica devido a dor e ardência miccional, há dois dias e polaciúria e urgência urinária, nas últimas 12 horas. Ela apresenta história de infecções urinárias, tendo ocorrido quatro episódios no último ano. Afirmar não ter dor lombar e febre. Tem vida sexual ativa e utiliza anticoncepcional regularmente. Na história, não informa outras doenças.

DEFINIÇÃO

A infecção urinária pode ser definida como uma condição em que ocorre a multiplicação de um microrganismo e a invasão de mucosa (ou tecido profundo) em algum segmento do trato urinário, causando ou não sintomas. Difere-se da colonização bacteriana, em que o microrganismo está presente e invade o trato urinário.

EPIDEMIOLOGIA

A infecção do trato urinário (ITU) ocorre em todas as idades, do neonato ao idoso. No primeiro ano de vida, essa condição predomina em indivíduos do sexo masculino, devido ao maior número de malformações congênitas, em especial na válvula da uretra posterior. A partir desse período, durante toda a infância e principalmente na fase pré-escolar, as meninas são afetadas 10 a 20 vezes mais do que os meninos. Na vida adulta, ainda há predominância de ocorrência em mulheres, e a incidência de ITU eleva-se, apresentando picos de maior acometimento relacionados à atividade sexual (18 a 24 anos). A partir dos 60 anos, ocorre aumento da incidência em homens associado à hipertrofia prostática.

Estima-se que 50 a 60% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de infecção urinária durante

a vida, e, em um quarto destas, haverá recorrência da infecção. A cistite aguda, em mulheres, é uma condição benigna *a priori*, mas afeta significativamente o trabalho, a capacidade produtiva e restringe as atividades diárias.

CLASSIFICAÇÃO

Classificação anatômica. A classificação anatômica da ITU é de caráter prático, pois define situações de diferentes prognósticos e manejo clínico do paciente.

- Baixa: invasão superficial de mucosas, como **cistite** e **uretrite**.
- Alta: invasão tecidual (parênquima), como **pielonefrite** e **prostatite**.

Sintomas. AITU pode ser sintomática ou assintomática.

Alterações estruturais ou funcionais do trato urinário (Quadro 83.1):

- Não complicada (trato urinário normal).
- Complicada (algum tipo de alteração estrutural ou funcional do trato urinário, incluindo gravidez, obstrução, instrumentação ou sonda urinária).

Recorrência da infecção:

- Episódio único.
- Recidiva: persistência da infecção pelo mesmo agente, surgindo sintomas em até três semanas do término do tratamento, associados à alteração de flora vaginal e à contaminação perineal.
- Reinfecção: novo episódio por outro agente ou outra cepa do mesmo germe, apresentando sintomas após três semanas do término do tratamento.

ETIOLOGIA

Entre as enterobactérias da flora intestinal normal, a *Escherichia coli* está presente em 75 a 90% das infecções do trato urinário. O segundo patógeno mais comum é o *Staphylococcus saprophyticus*, encontrado em 5 a 10% das mulheres jovens sexualmente ativas (Tab. 83.1 e Fig. 83.1).

Outros microrganismos menos comuns são *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia*, e os gram-positivos *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus*.

As uretrites associadas a doenças sexualmente transmissíveis são mais frequentemente causadas por *Neisseria gonorrhoeae* (20%) ou agentes não gonocócicos (80%), incluindo *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma urealyticum*.

PATOGÊNESE

Os fatores de risco para o desenvolvimento de ITU estão resumidos no Quadro 83.2.

Virulência. A virulência de um agente infeccioso está relacionada à sua capacidade de aderir às células epiteliais do trato urinário. A *E. coli*, como protótipo desse mecanismo, apresenta estruturas denominadas *pili* ou fímbrias, que interagem com glicolipoproteínas de receptores do uroepitélio (Fig. 83.2). As adesinas das fímbrias tipo 1 (FimH) ligam-se a receptores que expressam manose no sítio de ligação, colonizando o uroepitélio. As fímbrias tipo 2 ou P (PapG) são resistentes à manose, unindo-se a glicoesfingolipídeos no receptor que expressa galactose (Gal α 1-4Gal β), iniciando a cascata inflamatória. Mais de 90% da *E. coli* associada à pielonefrite expressa fímbria tipo P.

Fatores do hospedeiro. A maioria das ITUs ocorre em mulheres, nas quais há irregularidade no balanço entre a virulência do agente e os sistemas inatos de defesa do hospedeiro.

– **Resposta imune:** os receptores Gal α 1-4Gal β e Toll-4, ativados pela bactéria, iniciam a cascata inflamatória por meio da liberação de citocinas e quimiocinas, sendo

QUADRO 83.1 Fatores complicadores de infecção do trato urinário

Distúrbios do fluxo urinário

- Anatômico (p. ex., refluxo vesicoureteral)
- Neurogênico (p. ex., bexiga disfuncional)

Doenças associadas

- Rins policísticos
- Uropatia obstrutiva
- Cicatriz renal
- Prostatite

Outros

- Diabetes melito
- Gravidez
- Imunossupressão (incluindo transplantados)
- Corpo estranho (cateter, cálculo, tumor)

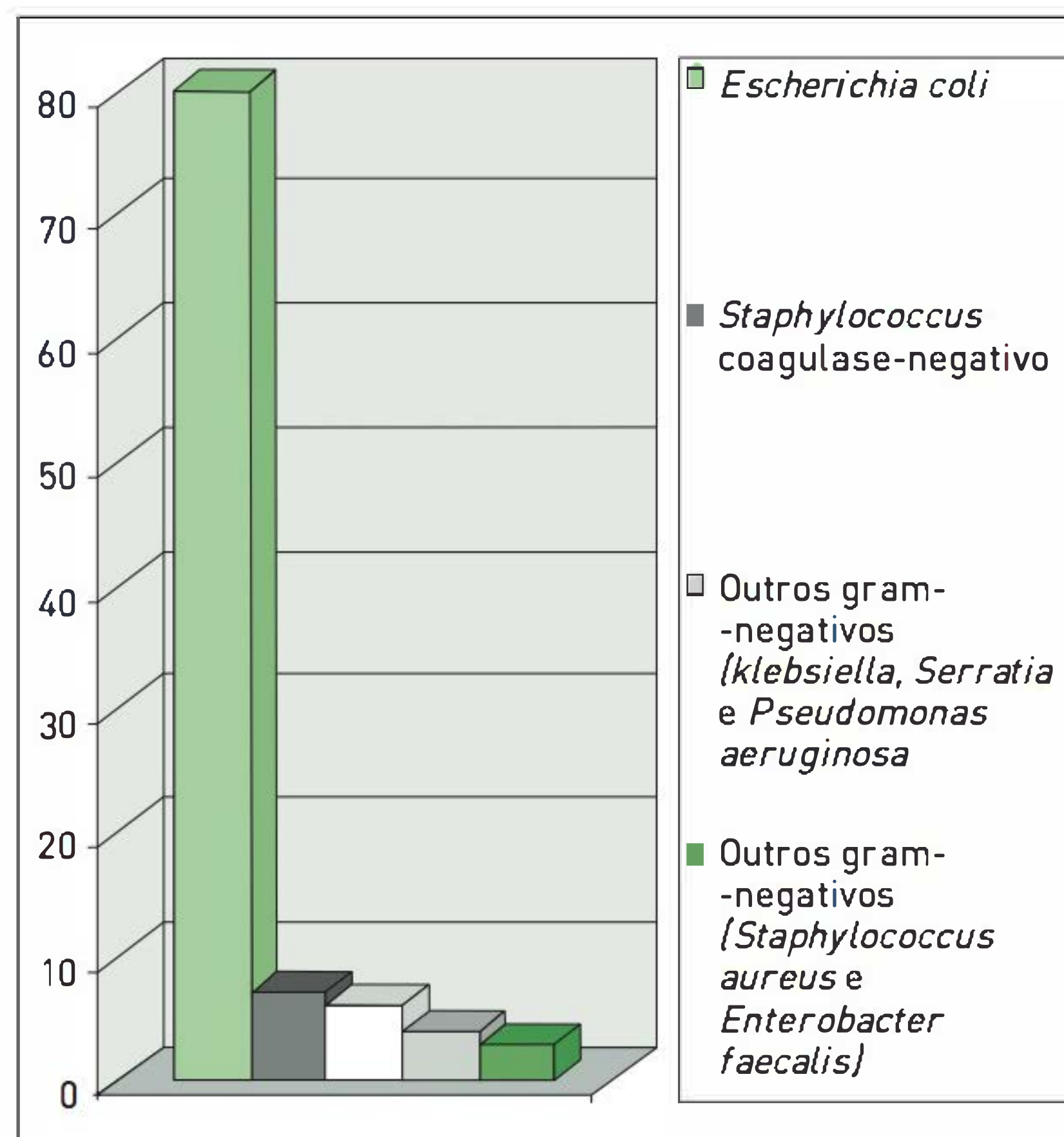


FIGURA 83.1

Agentes etiológicos na infecção urinária do adulto.

que a IL-8 promove acúmulo de neutrófilos, ativação de complemento e produção de IgA. Os peptídeos antimicrobianos, como defensinas e catelicidinas, protegem contra a invasão bacteriana.

– **Osmolaridade e pH:** osmolaridade urinária maior do que 800 mOsmol/kg e pH menor do que 5 ou maior do que 7 são condições adversas para a sobrevivência da bactéria.

– **Colonização da uretra distal e região periuretral:** a existência de bactérias microaerófilas e anaeróbias (*Staphylococcus epidermidis*, lactobacilos, corinebactéria,

estreptococo, *Bacteroides* sp.) é comensal, e elas constituem a defesa normal do hospedeiro. Diversos fatores (Quadro 83.2) rompem essa defesa e predispõem à colonização de enterobactérias e à infecção urinária.

– **Eliminação de bactérias:** o fluxo urinário e o esvaziamento vesical são protetores, e a estase urinária é um fator predisponente de infecção.

– **Uroepitélio:** o uroepitélio é coberto por *glycocalyx*, muco, proteínas manosiladas (Tamm-Horsfall) que ligam

e eliminam bactérias. Esfoliação de células por colonização bacteriana ou lesão de mucosa por trauma na relação sexual contribuem para o desenvolvimento da infecção.

– **Antígenos de grupo sanguíneo:** mulheres não secretoras de antígenos do grupo sanguíneo ABO não codificam para a enzima glicosiltransferase, não transferindo resíduos de frutose a receptores protetores da mucosa, o que resulta na existência de antígenos identificáveis em células do uroepitélio e em secreções, facilitando a infecção bacteriana.

TABELA 83.1 Principais agentes envolvidos na infecção urinária

Bactéria	%
<i>Escherichia coli</i>	80-85
<i>Klebsiella</i> sp.	5
<i>Enterobacter</i> sp.	1
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5-10

QUADRO 83.2 Fatores de risco para infecção do trato urinário na mulher

Pré-menopausa	Pós-menopausa
<ul style="list-style-type: none">• Relação sexual• Cremes espermaticidas• Exposição a antibióticos• ITU prévia• História materna de ITU• Estado não secretor• Virulência da bactéria	<ul style="list-style-type: none">• Distúrbios anatômicos ou funcionais (p. ex., incontinência urinária, cistocele)• Perda dos lactobacilos (deficiência estrogênica)• ITU prévia• Estado não secretor• Virulência da bactéria

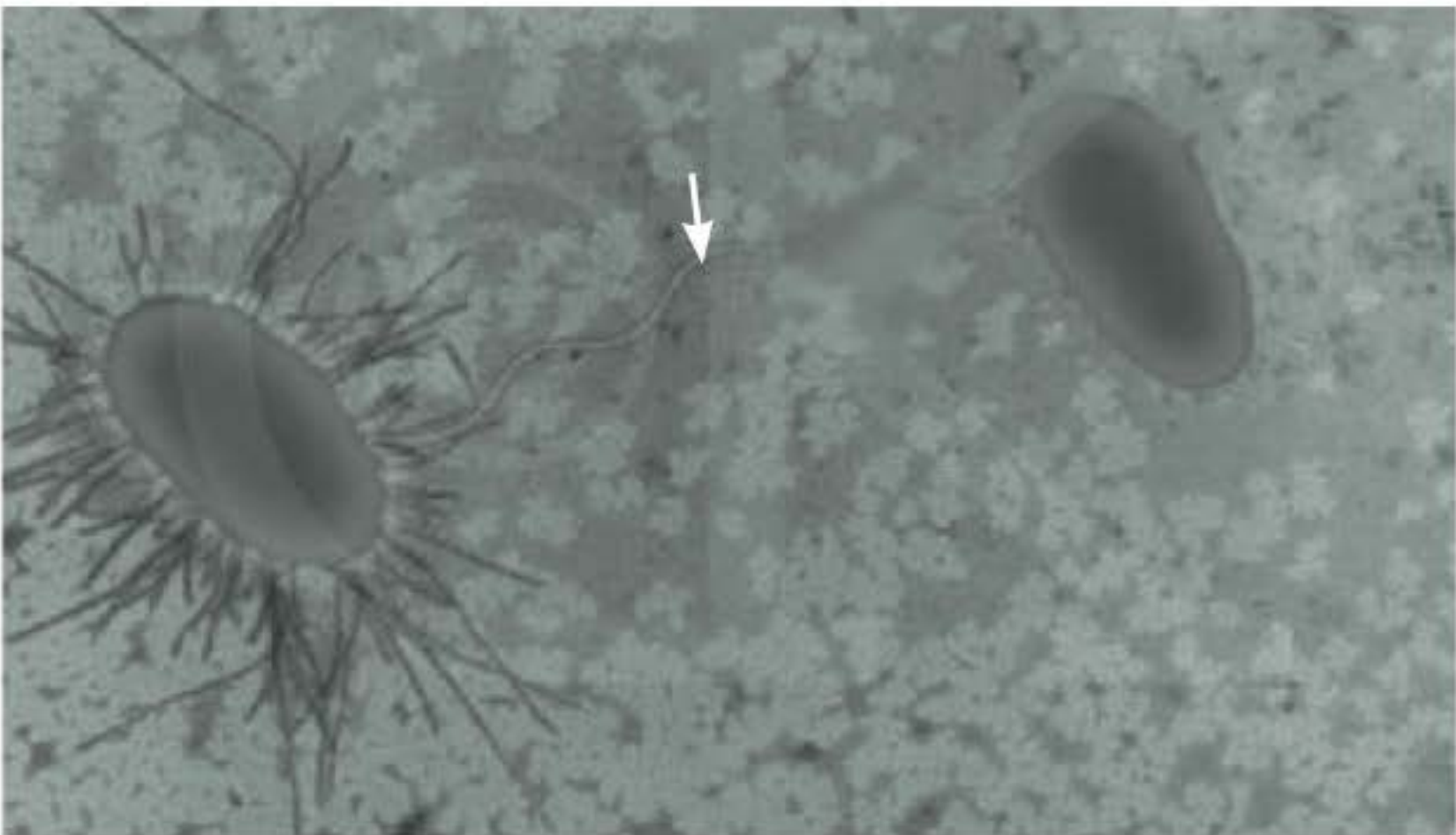


FIGURA 83.2 Os *pili* são classificados, conforme a especificidade das adesinas, em fímbrias tipo 1 ou tipo 2 (ou tipo P).

PATOGÊNESE

Fisiopatologicamente, existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de infecção urinária que podem apresentar dependência com a bactéria, com o tipo de infecção ou com o hospedeiro (Quadro 83.1 e Tabela 83.1).

Em mulheres, a maioria dos uropatógenos origina-se da flora intestinal. A suscetibilidade à ITU é maior devido a uretra mais curta e proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e a uretra. As diferenças anatômicas entre a genitália de indivíduos de ambos os sexos estão representadas na Figura 83.3, justificando a prevalência de ITU em mulheres.

Os patógenos entram na bexiga pela uretra por via ascendente, com uma fase de colonização periuretral. A colonização é caracterizada pela substituição da flora local por *E. coli* e outros agentes. Os mecanismos de aderência comentados anteriormente facilitam a permanência da *E. coli* no uroepitélio, e estudos em animais têm apontado a internalização da *E. coli* nessas células, constituindo um reservatório bacteriano para a recorrência da infecção.

A ascensão da bactéria por via ascendente – bexiga ao ureter e ureter ao rim – causa a pielonefrite, condição em que ocorre uma considerável reação inflamatória do hospedeiro com infiltração de polimorfonucleares e mononucleares no compartimento tubulointersticial do rim. Embora rara (< 5%), a infecção pode ocorrer por via hematogênica, principalmente em indivíduos imunodeprimidos, diabéticos e com tuberculose miliar.

SINAIS E SINTOMAS

O quadro clínico apresentado por pacientes com ITU é variável e depende do tipo e do local da infecção.

■ Infecção urinária não complicada

Cistite. Os pacientes com **infecção urinária baixa**, em geral, apresentam os sinais e os sintomas a seguir:

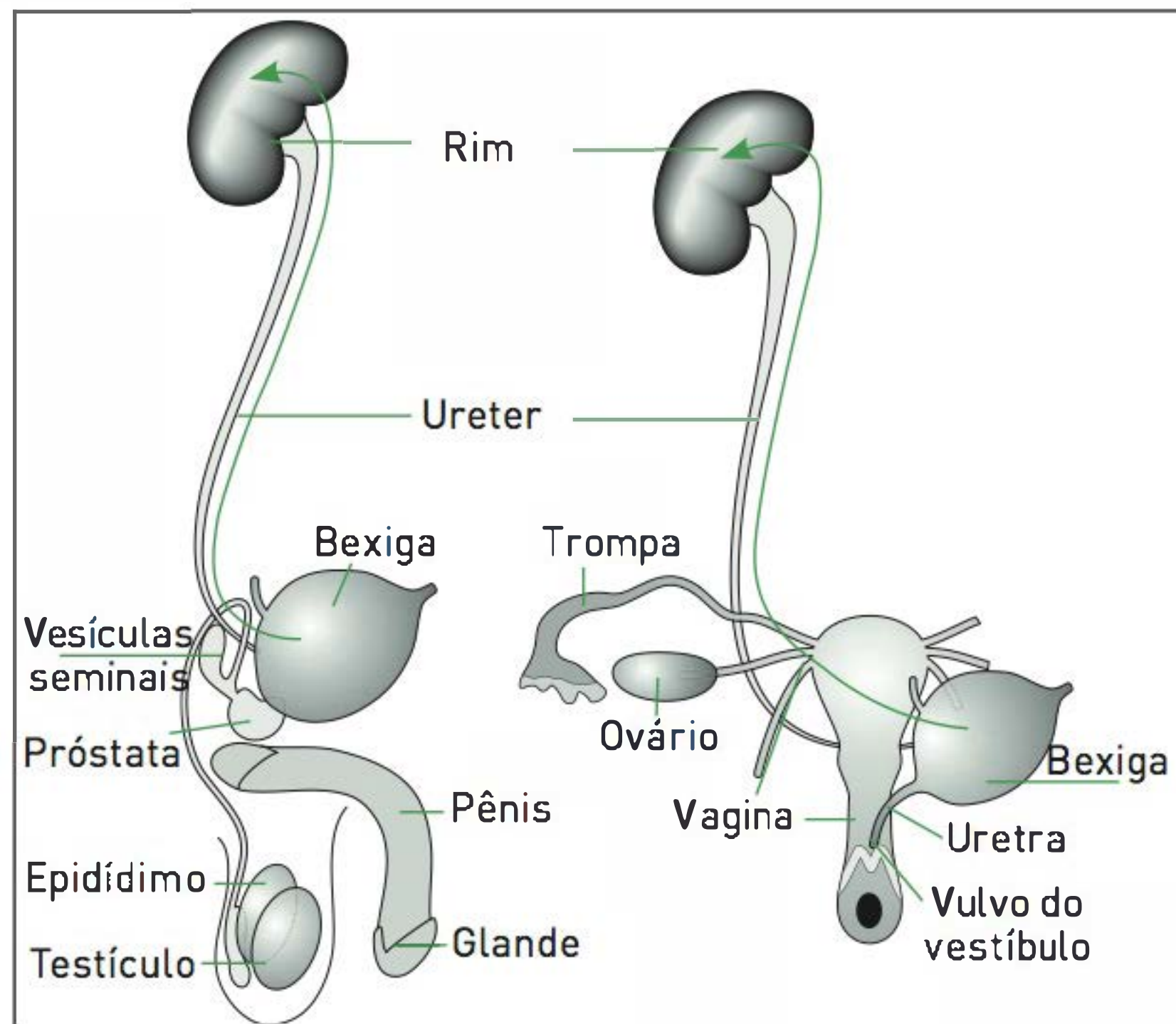


FIGURA 83.3

Diferenças anatômicas entre a genitália de indivíduos do sexo feminino e masculino e o mecanismo ascendente na extensão da infecção do trato urinário.

- Dor, desconforto ou ardência para urinar (disúria)
- Polaciúria
- Urgência miccional
- Ausência de corrimento vaginal
- Dor suprapúbica
- Hematúria macroscópica (30% dos casos)
- Urina fétida

O diagnóstico diferencial de cistite inclui doenças sexualmente transmissíveis ou vulvovaginite em mulheres com corrimento vaginal.

Uretrite. Em casos de uretrite, os sintomas são de início gradual, em geral com vários dias de evolução até procura de auxílio médico. Entre eles, estão os seguintes:

- Disúria e polaciúria
- Secreção uretral
- Mudança recente de parceiro sexual, história de múltiplos parceiros (exposição a doenças sexualmente transmissíveis)

As uretrites inespecíficas causadas por *C. trachomatis*, *M. genitalium* e *U. urealyticum* são frequentemente assintomáticas, e esses organismos tornam-se comensais permanentes.

Síndrome uretral. Em 50% das mulheres com disúria e polaciúria recorrentes e urina estéril ou com baixas contagens ($< 10^5$ UFC/mL), sem resposta a antimicrobianos, deve-se descartar o diagnóstico de vaginite por

Candida ou *Trichomonas* (30%), *Gardnerella vaginalis*, herpes simples e uretrite aguda, mas a etiologia dessa síndrome permanece indefinida.

Pielonefrite. Os pacientes com **pielonefrite aguda**, em geral, apresentam os sinais e os sintomas a seguir:

- Dor no ângulo costovertebral no lado afetado
- Febre
- Calafrios
- Náuseas e vômitos
- Mialgias
- Punho percussão lombar positiva no lado afetado
- Dor à palpação abdominal profunda

Esses achados podem ou não estar associados a sintomas urinários de cistite. Alguns pacientes podem apresentar sintomas leves – dor lombar sem febre – enquanto outros, quadro grave com febre alta, dor intensa associada a náuseas, vômitos e sinais de bacteriemia (hipotensão), decorrentes de sepse por enterobactéria que ocorre em 15 a 20% dos casos.

Em casos de pielonefrite grave e complicada (imunossuprimidos, diabéticos, alcoolistas) pode ocorrer insuficiência renal aguda e a formação de microabscessos no rim (ou massa que origina um carbúnculo). Ocasionalmente, há necrose de papila renal e, raramente, pielonefrite enfisematosa por germes produtores de gás – ambas as condições são mais prevalentes em diabéticos.

Prostatite. Os pacientes com prostatite podem apresentar um quadro agudo, caracterizado pelos seguintes sinais e sintomas:

- Febre
- Mal-estar
- Dor ou desconforto perineal
- Urgência, frequência e disúria
- Secreção uretral

A forma crônica dessa condição pode ser assintomática ou manifestar-se por dor perineal, genital ou lombar e por desconforto na micção.

■ Infecção urinária complicada

Cálculo urinário. A existência de cálculo obstrutivo no trato urinário causa estase e risco de ITU. Se o pH urinário for maior do que 7, deve haver suspeita de germe produtor de urease (p. ex., *Proteus*) e cálculo coraliforme (Fig. 83.4).

ITU associada a cateter. A ITU é responsável por 40% das infecções adquiridas em hospital. Após duas semanas de cateterização vesical, ocorre bacteriúria em 90% dos pacientes, e cerca de 10% deles desenvolvem ITU sintomá-

tica após uma cateterização de curto prazo. Contaminação bacteriana persistente em biofilme na superfície externa do cateter e uso de antibióticos, selecionando bactérias multirresistentes, são causa de sepse urinária.

Bacteriúria na gravidez. A bacteriúria ocorre em 4 a 7% das pacientes gestantes e está associada a parto prematuro e baixo peso do recém-nascido. Essa condição causa pielonefrite em 30 a 40% das grávidas com bacteriúria não tratada (*versus* 1 a 2% das sem bacteriúria).

Uropatia obstrutiva e nefropatia do refluxo. Qualquer processo obstrutivo do trato urinário ocasiona estase e predispõe à ITU, como hipertrofia prostática, uropatias congênitas, tumores urogenitais. O refluxo vesicoureteral em crianças, sem tratamento da ITU associada, resulta em cicatrizes corticais no rim afetado e desenvolvimento posterior de nefropatia do refluxo, manifestada por proteinúria, perda crônica de função renal e hipertensão arterial.

DIAGNÓSTICO

■ Clínico

A avaliação clínica inicial inclui história clínica e exame físico completos, pesquisando sintomas e sinais que sugiram infecção urinária, ocorrência anterior de infecção

urinária, fatores de risco associados à infecção urinária, história familiar de infecção urinária; uso prévio de antibióticos; manipulação do trato urinário (p. ex., sondagem vesical, instrumentação cirúrgica ou endoscópica).

■ Laboratorial

Exame qualitativo de urina e urocultura

O diagnóstico de ITU era baseado em uma urocultura com contagem igual ou superior a 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro de urina, fundamentado em estudos realizados em mulheres assintomáticas ou com pielonefrite. Entretanto, 30 a 50% das mulheres com sintomas típicos de ITU apresentam contagens mais baixas (10^3 a 10^5 UFC/mL), e 10 a 20% das mulheres sintomáticas evidenciam resultado negativo de urocultura (contagem inferior ao limiar de isolamento laboratorial). Dessa forma, pela bacteriologia previsível em quadro clínico característico, as limitações e a demora do resultado da urocultura quantitativa e, mais importante, pela acurácia do diagnóstico clínico, a recomendação atual é a seguinte:

Tratamento empírico sem urocultura: sintomas típicos, ITU esporádica, ausência de contexto de infecção urinária complicada.

Urocultura pré-tratamento: mulheres com apresentação atípica, recorrência precoce dos sintomas após interrupção do tratamento, pielonefrite, infecção complicada.

O exame físico-químico (fita reagente) e do sedimento da urina (microscopia) proporcionam elementos significativos para o diagnóstico, tendo baixo custo e elevada especificidade, embora menor sensibilidade (exceto piúria) (Tab. 83.2).

A inexistência desses achados não impossibilita o diagnóstico, se houver sintomas consistentes, e esses testes não são rotineiramente recomendados ou necessários para o manejo clínico.

■ Exames de imagem

A investigação de imagem deve ser realizada sempre em crianças com ITU, homens, casos de pielonefrite grave (para descartar a possibilidade de obstrução ou abscesso), mulheres com infecção urinária recorrente e recidivas frequentes e em casos de infecção urinária complicada.

Ecografia de vias urinárias. É um exame indicado para avaliar obstrução, cálculos, malformações



FIGURA 83.4

Grande cálculo coraliforme, no rim direito, de cristais de fosfato, amônio e magnésio (estruvita).

TABELA 83.2 Sensibilidade e especificidade do exame físico-químico e do sedimento da urina

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Piúria*	95	71
Esterase leucocitária**	75-96	94-98
Nitrito**,**	60-80	80-85
Bactéria*	40-70	85-95

*Exame do sedimento urinário.
**Fita reagente.
***Negativo para germes não redutores de nitrato (p. ex., *Enterococci*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter*).

congênitas e medida do volume residual de urina (pós-miccional).

Raio X simples de abdome. Utiliza-se para avaliar cálculos com densidade cálcica.

Uretrocistografia retrógrada e miccional. Indica-se para avaliação de obstrução urinária baixa, suspeita de refluxo vesicoureteral (principalmente em crianças). A cistografia direta radioisotópica é mais sensível para detecção de refluxo vesicoureteral de baixo grau.

Tomografia computadorizada com contraste. Havendo sintomas persistentes com avaliação inicial negativa, é o exame de escolha para descartar a possibilidade de ocorrência de abscesso, obstrução e cálculos urinários.

Urografia venosa. Utiliza-se em casos selecionados em que é importante o detalhamento anatômico de cálices, pelve e ureter.

Cintilografia renal com DMSA. Identifica com precisão cicatrizes corticais renais, mais frequentemente causadas por nefropatia do refluxo e obstrução crônica do trato urinário.

TRATAMENTO

A escolha inicial do antimicrobiano e a duração do tratamento da ITU dependem de alguns fatores, tais como custo, farmacocinética da droga, índice de resistência local, condição clínica do paciente e imunidade do hospedeiro.

Agentes com excreção urinária – ou com excreção de seus metabólitos ativos – são a primeira escolha devido a altas concentrações no trato urinário e na secreção vaginal. Tratamentos curtos, de três dias, comparados aos de longa duração, são efetivos e proporcionam menos efeitos adversos e menor custo.

Várias opções de antibióticos ou quimioterápicos estão disponíveis para tratamento inicial de pacientes com infecção urinária baixa não complicada. A associação de sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP) é ainda muito utilizada, mas, com a resistência crescente da *E. coli*, a SMX-TMP tem sido substituída por outras drogas, como a nitrofurantoína e as quinolonas (Tab. 83.3).

As seguintes recomendações podem ser feitas com base em revisões sistemáticas e metanálises recentes:

Tipo do antimicrobiano. Não existem metanálises que comparem diferentes classes de antibióticos em mulheres com ITU. As recomendações atuais para ITU não complicada são SMX/TMP, quinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino), nitrofurantoína e cefalosporinas. Se o índice de resistência à SMX/TMP for maior do que 20%, deve-se utilizar um agente alternativo. Em casos de pielonefrite aguda, podem ser administradas ciprofloxacino ou levofloxacino, ampicilina/amoxicilina e ácido clavulânico ou cefalosporina de terceira ou quarta geração. Os aminoglicosídeos são menos usados atualmente devido à nefrotoxicidade, mas ainda são recomendados em casos de pielonefrite, pois adquirem maior concentração no rim do que no plasma por ligarem-se ao epitélio do túbulo proximal.

Havendo isolamento de germe produtor de β-lactamase de espectro estendido (ESBL), indica-se um carbapenêmico (preferencialmente ertapenem). Após 48 a 72 horas, deve-se avaliar a cultura de urina e adequar a antibioticoterapia.

Via de administração. Deve-se utilizar preferencialmente a via oral em casos de ITU não complicada, inclusive pielonefrite aguda sem vômitos ou sinais de sepse; se houver vômitos/hipotensão, deve-se usar a via intravenosa. Alguns estudos observam que a administração parenteral de antibiótico para pacientes com pielonefrite aguda apresenta maior índice de cura bacteriológica quando comparada a por via oral.

Duração do tratamento. Apesar de alguns estudos apontarem maior índice de cura bacteriológica com tratamento longo (5 a 10 dias) do que com o curto (3 dias), as diretrizes atuais ainda recomendam, como primeira opção para casos de ITU não complicada, o uso de SMX/TMP, quinolona ou cefalosporina durante três dias, e de nitrofurantoína por sete dias.

Gestantes. A escolha do antimicrobiano para gestantes deve ter como base o risco de toxicidade fetal, sendo segura a utilização de cefalosporinas, aminopenicilinas e nitrofurantoína. O uso de quinolonas é contraindicado e o de SMX/TMP é permitido apenas no segundo trimestre da gestação. A duração do tratamento é de sete dias.

TABELA 83.3 Principais agentes utilizados no tratamento antimicrobiano de pacientes com infecção urinária			
Droga de administração	Dose (mg)	Intervalo (horas)	Via
Quinolonas			Oral
Norfloxacino	400	12/12	Oral
Levofloxacino	250-500	12/12	IV ou oral
Ciprofloxacino	250-500	12/12	
Aminopenicilinas			
Ampicilina/sulbactam	1.500/3.000	6/6 ou 8/8	IV
Ampicilina/sulbactam (sultamicilina)	375/750	12/12	Oral
Amoxicilina/ácido clavulânico	500/1.000	8/8	IV
Cefalosporinas			
Cefalexina	500	6/6	Oral
Ceftriaxona	500-2.000	12/12 ou 24/24	IV ou IM
Cefotaxima	1.000-2.000	6/6 ou 8/8	IV ou IM
Ceftazidima	500-2.000	8/8 ou 12/12	IV ou IM
Cefepima	1.000-2.000	12/12	IV ou IM
Monobactâmicos			
Aztreonam	1.000	8/8	IV ou IM
Cabapenêmicos			
Imipenem	500-1.000	6/6 ou 8/8	IV
Meropenem	500-1.000	8/8	IV
Aminoglicosídeos			
Amicacina	15 mg/kg	8/8 ou 12/12	IV ou IM
Gentamicina	3-5 mg/kg	8/8 ou dose única	IV ou IM
Nitrofurantoína	50-100	6/6	Oral
Sulfametoxazol/trimetoprima	800/160	12/12	Oral ou IV
	1.600/320		Dose única oral

Idosos. Para os idosos, o manejo clínico é o mesmo utilizado para pacientes adultos.

■ **Prevenção de ITU**

Indica-se profilaxia para casos de ITU recorrente em que há uma frequência elevada de recidivas ou novas infecções, apresentando três ou mais episódios por ano. As recomendações para prevenção de ITU que constam na literatura são as seguintes:

- Suspensão de uso de diafragma e pomadas espermaticidas.
- Uso de suco ou cápsulas de uva-do-monte (*cranberry*).
- Antibiótico profilático.

Higiene vaginal e perineal (duchas, xampus); ingestão de líquidos; evitar frio, umidade, roupas sintéticas ou apertadas; e probióticos para restabelecer a flora vaginal (*Lactobacilli* spp.) são medidas que não apresentam comprovação científica.

O suco ou as cápsulas de *cranberry* atualmente estão disponíveis no Brasil. Metanálises têm apontado que o uso de *cranberry* reduz a incidência de ITU sintomática, inclusive em indivíduos com mais de 60 anos.

A utilização de antibióticos profiláticos reduz o risco de ITU sintomática e assintomática durante o período de administração, evidenciando poucos efeitos adversos. Esses antibióticos não são indicados para pacientes idosos. Na Tabela 83.4 são apresentadas as drogas mais frequentemente prescritas e o regime de administração. As quinolonas são

TABELA 83.4 Profilaxia para pacientes com infecção urinária

Medicamento	Dose (mg)	Duração (meses)	Comentários (meses)
Sulfametoxazol/trimetoprima	200/40	6-24	½ comprimido à noite
Nitrofurantoína	50-100	6-24	1 comprimido à noite
Metenamina	1.000	6-24	1 comprimido de 12/12 h
Norfloxacino	400	6-24	1 comprimido à noite
Cefalexina	250	6-24	1 comprimido à noite

indicadas apenas para pacientes que não toleram as drogas de primeira linha (SMX/TMP, nitrofurantoína) ou nos que, ao utilizarem estas, há recorrência de infecção com germes resistentes. A duração inicial da profilaxia deve ser de seis meses, mas, em 50% das mulheres, ocorrerá recorrência da ITU até o terceiro mês de interrupção da medicação, quando esta deverá ser reiniciada e mantida por, pelo menos, um a dois anos.

Profilaxia pós-coital: muitas mulheres apresentam disúria, polaciúria e frequência após a relação sexual, por isso indica-se o uso de um comprimido de SMX/TMP ou de nitrofurantoína logo após a relação.

O uso de creme vaginal à base de estrogênio tem sido testado a fim de reduzir a recorrência de ITU em mulheres pós-menopáusicas, apresentando algum benefício clínico.

■ Bacteriúria assintomática

A bacteriúria assintomática é definida por duas uroculturas de mais de 10⁵ UFC/mL em mulheres, e uma urocultura de mais de 10⁵ UFC/mL em homens, ou por 100 UFC/mL em pacientes, de ambos os sexos, com cateter vesical, sem sintomas urinários.

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, em 2005, definiu diretrizes para o manejo de pacientes com bacteriúria assintomática.¹ Deve-se realizar rastreamento e tratamento da bacteriúria em apenas duas situações:

- Gestantes: deve-se tratar essas pacientes durante sete dias e manter rastreamento periódico até o final da gestação. A realização de antibioticoterapia contínua até o final da gravidez é questionável.
- Instrumentação do trato urinário: cirúrgica ou endoscópica (iniciar antibiótico no período pré-operatório).

Não é indicado rastreamento ou tratamento para pacientes diabéticos, idosos, institucionalizados, com cateter vesical ou com lesão raquimedular.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresenta diagnóstico evidente de infecção urinária baixa ou cistite. Nesses casos, não é necessária a solicitação de exames complementares, como exame de urina e urocultura.

O tratamento é empírico, tendo 90% de chance da ITU ser causada por *E. coli*, a qual é sensível a vários antibióticos. O antimicrobiano escolhido é sulfametoxazol/trimetoprima ou, alternativamente, nitrofurantoína ou norfloxacino, entre outros. A duração do tratamento é de três dias.

O tratamento profilático é indicado, pois a paciente apresenta vários episódios de ITU, o que caracteriza infecções recorrentes frequentes. A realização de profilaxia com antimicrobianos está indicada para pacientes com mais de três infecções por ano.

REFERÊNCIA

1. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54.

LEITURAS RECOMENDADAS

Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. Am Fam Physician. 2006;74(6):985-90.

Krieger JN. Urinary tract infections: what's new? J Urol. 2002;168(6):2351-8.

Lee JBL, Neild GH. Urinary tract infection. Medicine. 2007;35(8):423-8.

Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant Escherichia coli clonal group. New Engl J Med. 2001;345(14):1007-13.

Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. Meta-analysis in prevention and treatment of urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(2):355-85.

Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician*. 2005;72(3):451-6.

Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2222-7.

Nicolle L. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2001;18(4):243-54.

Nicolle L. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):1-12

Nicolle L. Urinary tract infection. *Top Emerg Med*. 2003;25(2):150-7.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):745-58.

Insuficiência renal aguda

Antônio Balbinotto
Elvino Barros

Fernando S. Thomé
Jordana de Fraga Guimarães

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 40 anos, branco, é portador de cirrose secundária ao uso de álcool. Ele é trazido à sala de emergência após um episódio de hematêmese volumosa e quatro episódios de melena nas últimas 48 horas. A avaliação inicial do paciente evidencia frequência cardíaca de 132 bpm, frequência respiratória de 20 rpm, pressão arterial de 70/40 mmHg e temperatura axilar de 38,5°C. A partir do hemograma, são verificados hemoglobina de 6,0 g/dL e volume corpuscular médio de 88 fL. No leucograma, constam 16.000 leucócitos (15% de bastões). A função renal evidencia creatinina de 1,8 mg/dL e ureia de 72 mg/dL. Na análise do fluido de ascite coletado por paracentese, são observados 400 neutrófilos/ μ L.

DEFINIÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome que se caracteriza pelo declínio abrupto e sustentado da função renal – avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG) – e pela retenção de escórias nitrogenadas – por exemplo, ureia e creatinina. Ocorre em um período curto de tempo, em geral, dentro de horas a dias. Dependendo da duração e gravidade da disfunção renal, pode ocorrer hipervolemia, acidose metabólica e hipercaliemia.

Em resumo, a IRA resulta da incapacidade renal de manter o equilíbrio hidro-eletrolítico, de controlar os volumes dos compartimentos corporais e a pressão arterial, de manter sua função excretora, de controlar a osmolaridade, de eliminar a carga ácida fixa e de manter funções endócrinas e metabólicas.

Embora a tradução “injúria renal aguda” tenha se tornado corrente no Brasil, especialmente no contexto do nefrointensivismo, mantém-se, neste capítulo, a terminologia “insuficiência renal aguda”, pois acredita-se que ela denota bem, em português, o que

determina o prognóstico e as decisões terapêuticas desta síndrome.

Na última década, algumas iniciativas foram tomadas no intuito de uniformizar as definições de IRA. Em 2004, o Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) sugere a utilização do termo *acute kidney injury* em vez de *acute renal failure*.¹ A modificação foi proposta para enfatizar a existência de um contínuo da lesão renal que inicia antes da perda da função excretória medida pelos testes laboratoriais que avaliam a taxa de filtração glomerular. Além do auxílio no diagnóstico, existe também um contínuo no prognóstico, com um aumento na mortalidade associada com pequenas elevações da creatinina sérica e uma mortalidade adicional conforme a elevação da creatinina.

Os critérios “RIFLE” (do inglês *Risk*, *Injury*, *Failure*, *Loss* e *End-stage*) foram amplamente utilizados em vários estudos clínicos e demonstraram a sua utilidade em diversas situações associadas com IRA (Tab. 84.1). Em 2007, uma modificação do sistema “RIFLE” foi proposta pelo grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN)² e foi fundamentada na aparição de novos dados epidemiológi-

TABELA 84.1 Critérios de RIFLE para o diagnóstico da IRA

	Taxa de Filtração Glomerular	Volume urinário
Risco (<i>Risk</i>)	Aumento da creatinina sérica 1,5 X ou diminuição da TFG > 25%	< 0,5 mL/kg/h por 6 horas
Dano (<i>Injury</i>)	Aumento da creatinina sérica 2 X ou diminuição da TFG > 50%	< 0,5 mL/kg/h por 12 horas
Falência (<i>Failure</i>)	Aumento da creatinina sérica 3 X ou diminuição da TFG > 75%	< 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
Perda de Função (<i>Loss</i>)	IRA persistente = terapia de substituição renal > 4 semanas	
Insuficiência (<i>End-stage</i>)	Doença renal em estágio terminal (> 3 meses)	

cos que demonstraram um aumento de 80% no risco de mortalidade com modificações mínimas na concentração da creatinina sérica (CrS) de 0,3 mg/dL (Tab. 84.2). Os critérios diagnósticos devem ser aplicados depois de otimizar a volemia do paciente.

Em um novo consenso publicado em 2012, o Kidney Disease: Improving Global Outcomes (K-DIGO), ambas as definições foram utilizadas em combinação para a definição de IRA e devem ser consideradas como um escore de severidade:

- Aumento da CrS ≥ 0,3 mg/dL dentro de 48 horas; ou
- Aumento da CrS ≥ 1,5 vezes o valor basal, conhecida ou presumida, que tenha ocorrido dentro de 7 dias; ou
- Volume urinário < 0,5 mL/kg/h por 6 horas.

EPIDEMIOLOGIA

Existe uma grande variação nos números de incidência e prevalência de IRA que pode ser explicada pelas diferentes definições empregadas e nos métodos para avaliação dos casos. Além de observar o critério empregado para definir a IRA, é fundamental verificar qual

a população estudada (comunidade, hospitalar, UTI, idosos, pós-operatório).³

A incidência de IRA hospitalar é 5 a 10 vezes maior que a IRA comunitária, possivelmente havendo uma subnotificação dos casos e também de encaminhamento para o nefrologista. Alguns estudos demonstram que, ao longo do tempo, houve um aumento progressivo na incidência da IRA hospitalar.⁴ Esse aumento corre em paralelo com o aumento da prevalência de sepse e de doença renal crônica nos pacientes hospitalizados. Nos pacientes com IRA associada à sepse e à necessidade de diálise, a mortalidade é de cerca de 50%.⁵

No ambiente de terapia intensiva, entre 5% a 20% dos pacientes criticamente enfermos experimentam pelo menos um episódio de IRA, em geral acompanhado por uma disfunção de múltiplos órgãos nos casos mais graves. Além disso, é comum a presença de várias comorbidades, como a doença renal crônica, a doença coronariana, o diabetes melito e a doença hepática crônica. Nestes casos a taxa de mortalidade está relacionada à gravidade do comprometimento extrarrenal, excedendo a 50% nos pacientes com 4 ou mais falências orgânicas.

ETIOLOGIA

As causas mais comuns de IRA adquirida na comunidade parecem ser as causas pré-renais e as obstrutivas, bem como os quadros de agudização da DRC.⁶ Algumas ficaram menos frequentes, como as obstétricas, enquanto outras aumentam de importância como as causadas pelo uso de medicamentos (anti-inflamatórios não esteróides e inibidores da enzima conversora da angiotensina, anfotericina B), infecções (síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite C), procedimentos vasculares com uso de contraste iodado (angioplastia coronariana primária), trombooses vasculares e rabdomiólise (trauma severo por síndrome do esmagamento).⁷

As principais causas de IRA hospitalar são as pré-renais e a necrose tubular aguda (NTA) isquêmica e/ou

TABELA 84.2 Classificação da IRA em diferentes estágios com ênfase nas alterações da creatinina sérica e do volume urinário

Estágio	Creatinina sérica	Volume urinário
1	• ≥ 0,3 mg/dL ou • ≥ 150-200% (1,5-2x) da creatinina basal	< 0,5 mL/kg/h por > 6 horas
2	• ≥ 200-300% (> 2-3x) da creatinina basal	< 0,5 mL/kg/h por > 12 horas
3	• ≥ 300% (> 3x) da creatinina basal ou • ≥ 4 mg/dL com elevação aguda de ≥ 0,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h/24 h ou anúria/12 horas

nefrotóxica. Frequentes também são as causas multifatoriais como as pós-cirúrgicas, induzidas pela quimioterapia, secundárias a sepse e outras causas infecciosas, bem como novas etiologias (nefropatia pelo HIV, IRA após transplante de órgãos sólidos).

PATOGÊNESE

O conhecimento da patogênese da IRA foi adquirido a partir de estudos animais. Independente do tipo de agressão e da apresentação clínica (pós-cirúrgica, UTI), uma resposta inflamatória parece ter o principal papel no desenvolvimento da IRA. As causas da IRA (isquêmica, nefrotóxica, toxinas bacterianas) induzem a liberação de mediadores inflamatórios (citoquinas) das células endoteliais e tubulares renais. Neutrófilos e outros leucócitos migram rapidamente após a agressão para o local da inflamação e ficam ao longo dos capilares peritubulares. A lesão inflamatória endotelial é seguida por um aumento da permeabilidade capilar que dentro de 24 horas facilita a migração dos neutrófilos para o interstício e para o lúmen capilar. Durante a migração, neutrófilos liberam citocinas pró-inflamatórias que podem agravar a lesão tubular. Em alguns casos, a resposta tubular a IRA é caracterizada pela perda da integridade do citoesqueleto que leva à descamação de células viáveis

e também à apoptose e necrose. A doença subjacente e o tempo para diminuição da TFG durante este processo ainda necessita ser determinado. A obstrução tubular pelas células descamadas, a vasoconstrição renal devido à liberação de mediadores vasoativos e o efeito direto no glomérulo têm sido os mecanismos propostos (Fig. 84.1).

As características típicas da NTA na biópsia renal incluem a vacuolização e a perda da borda em escova apical da célula tubular proximal. O descolamento das células tubulares no lúmen direciona a formação de cilindros que obstruem os túbulos manifestando-se pela sua dilatação (Fig. 84.2). O edema intersticial pode produzir espaçamento entre os túbulos e uma leve infiltração linfocitária pode estar presente. Células francamente necróticas não são comumente achadas na biópsia renal e as evidências histológicas de lesão frequentemente envolvem somente 10 a 15% dos túbulos, apesar do marcado dano funcional. Outros fatores, que não a lesão da célula tubular (vasoconstrição e obstrução tubular), são importantes na diminuição da TFG.⁸

SINAIS E SINTOMAS

A doença renal pode ter diversas apresentações clínicas. Em geral, é assintomática até que uma perda acentuada

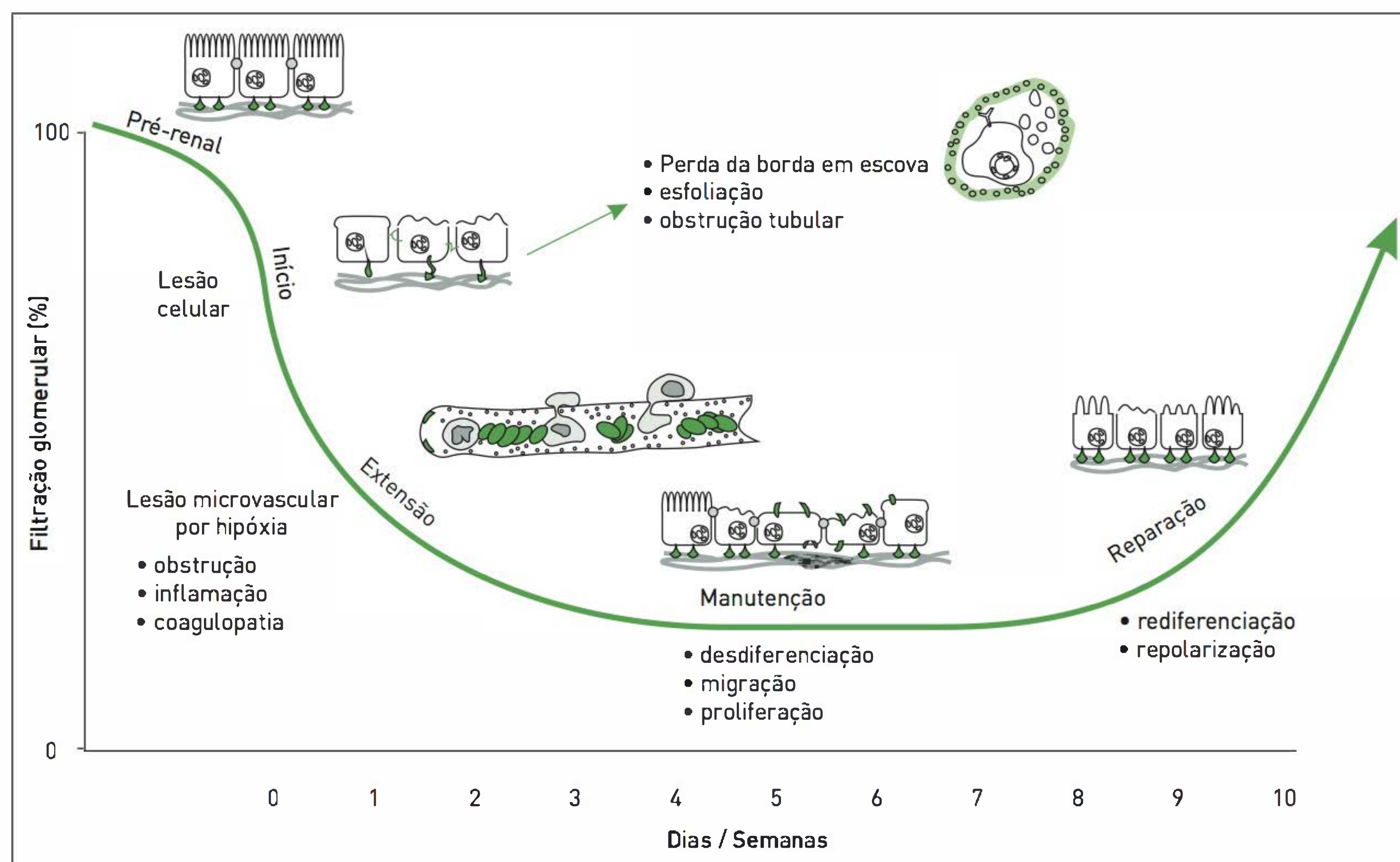


FIGURA 84.1

Alteração da filtração glomerular e lesão renal na insuficiência renal aguda.

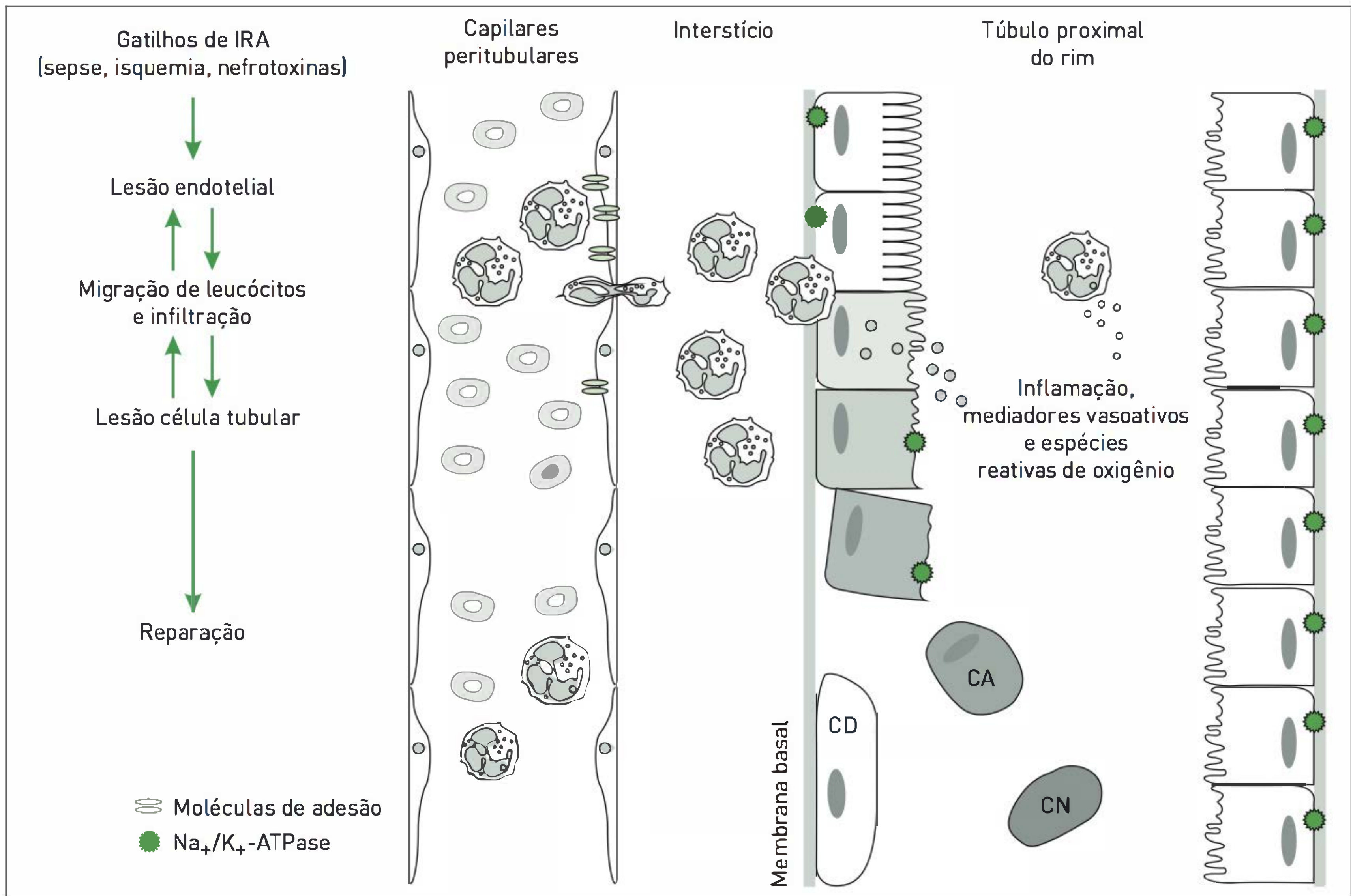


FIGURA 84.2

Mecanismos fisiopatológicos da insuficiência renal aguda e sua reparação. Lesão das células tubulares renais com perda da borda em escova das células proximais, perda da polaridade.

CA, células apoptóticas; CD, células de desdiferenciação; CN, células necróticas.

da função renal seja alcançada, não apresentando achados clínicos característicos e, em muitos casos, o diagnóstico ocorre no contexto de outra doença aguda. Os sinais e sintomas dependem da etiologia, da agressividade da lesão renal e da rapidez da instalação da doença. O Quadro 84.1, apresenta os principais sinais e sintomas considerando os diversos sistemas do organismo. Na maioria dos casos pode ser acompanhado de oligúria ou anúria, mas em muitas situações é possível ter quadro de IRA com volume urinário normal ou mesmo aumentado, especialmente nas nefrites intersticiais por fármacos como antibióticos β -lactâmicos, aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não esteróides.^{3,9,10}

DIAGNÓSTICO

Na presença de deterioração da função renal, deve-se distinguir o tipo de insuficiência renal e, ao mesmo tempo, descobrir qual a sua etiologia. Para isso, é importante criar uma rotina básica de avaliação baseada nos seguintes pontos:

- história clínica detalhada;
- exame físico minucioso;
- avaliação diagnóstica com exames complementares de forma escalonada.

QUADRO 84.1 Manifestações clínicas da síndrome urêmica aguda

Neurológicas

Letargia, confusão, estupor, coma, agitação, psicose, asterixe, tremor, fibrilação muscular, clônus, hiper-reflexia, convulsões

Gastrintestinais

Anorexia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, íleo, sangramento digestivo

Cardiovasculares

Arritmias supraventriculares, pericardite, hipervolemia, edema pulmonar ou cerebral, derrames em cavidades serosas e hipertensão arterial sistêmica

Urogenitais

Anúria, oligúria, hematuria, dor lombar

Na IRA, é importante lembrar que em muitas ocasiões ela é multifatorial, especialmente quando se desenvolve no ambiente hospitalar. Além disso, a IRA é um processo dinâmico e pode evoluir para um estado mais grave (Quadro 84.2).

É possível abordar o diagnóstico diferencial da IRA a partir de quatro pontos de vista (Tab. 84.3):

- Diagnóstico sindrômico
- Diagnóstico funcional
- Diagnóstico fisiopatológico
- Diagnóstico etiológico

■ Diagnóstico sindrômico

Quando se avalia um paciente com perda de função renal, a primeira pergunta a ser respondida é: o processo de falência renal é agudo ou crônico? Por vezes, esta diferenciação não é tão simples. Um aspecto importante na avaliação do paciente com doença renal é conhecer a duração da disfunção. Para isso pode-se utilizar exames anteriores se disponíveis. Habitualmente, quando ocorre a

elevação das escórias nitrogenadas ou alterações urinárias ocorrem em horas ou poucos dias, se está frente a um processo agudo. Caso a doença renal perdure por várias semanas, significa um processo rapidamente progressivo (sub-agudo) e, por último, quando o processo é conhecido de meses ou anos, um curso crônico é definido. Em muitos casos, uma doença crônica pode apresentar exacerbações agudas. Em geral, o contexto clínico pode sugerir a presença de doença renal crônica. A concentração sérica de ureia e de creatinina são os padrões para o diagnóstico laboratorial. Na ausência de filtração glomerular, a ureia e a creatinina sérica aumentam de 10 a 15 mg/dL/dia e de 1,0 a 1,5 mg/dL/dia, respectivamente. É importante lembrar que a creatinina sérica é um biomarcador com imprecisões para avaliar a TFG, pois sofre influências de nutrição, uso de corticoide, presença de sangramento gastrointestinal, idade, massa muscular, sexo e de ressuscitação volêmica. Assim, em pacientes com IRA, a creatinina sérica deve ser interpretada no contexto clínico, principalmente nos pacientes criticamente enfermos.

Quando um paciente apresenta elevação da creatinina sérica, é importante definir se o paciente apresenta IRA, doença renal crônica ou uma doença aguda superposta a uma doença renal crônica. Em geral, o contexto clínico nos fornece várias informações. A creatinina sérica elevada antes da apresentação, fatores de risco relevantes (diabetes melito, hipertensão), curso lento de apresentação dos sintomas, anemia normocítica e hiperfosfatemia sugerem a presença de doença renal crônica. A ultrassonografia (US) renal pode identificar rins de tamanho reduzido e fornecer evidências de doença renal crônica. A US é indispensável nos quadros de obstrução, auxiliando na identificação e na avaliação da gravidade da uropatia ou da nefropatia obstrutiva.

■ Diagnóstico funcional

Por não existir uma definição universal para a IRA, uma vez que, em geral, todas as definições de IRA enfatizam o caráter imediato da perda de função renal e a importância da queda brusca da filtração glomerular e da elevação das escórias nitrogenadas no sangue, independente da sua etiologia, a IRA deve ser avaliada de maneira sistemática para evitar o esquecimento de algum fator que possa contribuir para tal condição.

■ Diagnóstico fisiopatológico

É bem estabelecido que os rins necessitam para o seu adequado funcionamento de três condições básicas: uma perfusão renal adequada, um parênquima renal íntegro e uma permeabilidade das vias excretoras.

As principais causas de IRA podem ser divididas em três categorias:

QUADRO 84.2 Avaliação diagnóstica para IRA

Dados mínimos da anamnese

- Obter dados prévios de função renal
- Determinar do início e progressão da perda de função renal
- Controlar o volume de diurese
- Investigar os episódios de hipotensão recente
- Valorizar os episódios de hipotensão recente
- Considerar as possibilidades de causas potenciais de SIRS
- Valorizar os antecedentes de fármacos nefrotóxicos

Exame físico

Exames complementares

- Ultrassonografia do aparelho urinário
- Avaliação inicial sérica: hemograma, coagulação, ureia, creatinina, ácido úrico, osmolaridade, cálcio, fósforo, proteínas, albumina, sódio, potássio
- Avaliação inicial urinária: sedimento, proteinúria, sódio, ureia, creatinina, osmolaridade
- Cálculo dos índices urinários
- Determinação conforme achados clínicos: ANCA, FAN, complemento, antiDNA, crioglobulinas, marcadores virais (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV)
- Exames de imagem adicionais: Ultrassonografia Doppler das artérias renais, tomografia computadorizada helicoidal, arteriografia renal
- Biópsia renal: quando houver suspeita de vasculite, comprometimento glomerular primário ou secundário, nefrite túbulo-intersticial ou NTA com mais de 2 semanas de evolução com etiologia incerta

SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica [do inglês, *systemic inflammatory response syndrome*]; ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; FAN, fator antinuclear.

TABELA 84.3 Enfoque diagnóstico da insuficiência renal aguda

Diagnóstico	Objetivo	Pergunta	Foco de interesse
Sindrômico	Confirmar a origem aguda da IRA	Deterioração aguda ou crônica?	Confirmar o caráter agudo Descartar DRC Avaliar a IRA sobre a DRC
Funcional	Determinar o grau da deterioração funcional	Quando houve a deterioração da função renal?	Graduar a perda funcional utilizando (RIFLE, AKIN ou KDIGO)
Fisiopatológico	Determinar o mecanismo principal da IRA	Pré-renal, parenquimatoso ou obstrutivo?	Facilita o enfoque terapêutico
Etiológico	Identificar a causa	Como se originou?	Ajuda a determinar o tipo de IRA

- Pré-renal (\pm 55 a 60%): caracterizada por uma diminuição reversível da função renal ou da filtração glomerular causada pela diminuição da perfusão renal. A princípio, não há anormalidades estruturais, embora este paradigma não seja suportado por evidências fortes. Pode ser corrigida se os fatores externos que causam a hipoperfusão renal são rapidamente revertidos. A IRA pré-renal pode ser dividida em responsiva a volume e não responsiva a volume.
- Renal (intrínseca) (\pm 35 a 40%): é causada em razão de uma lesão nas estruturas do néfron. Em geral, não é imediatamente reversível com a interrupção da agressão causadora, embora na grande maioria dos casos, o reestabelecimento da função acontece em um prazo variável de poucas horas até várias semanas. Pode ser avaliada conforme os diferentes componentes anatômicos do rim (vascular, glomerular, intersticial ou tubular).
- Pós-renal (obstrutiva) (< 5%): é resultado de uma obstrução no trato urinário. Pode dar origem a 3 diferentes apresentações clínicas: hidronefrose (distensão da pelve renal e cálices), uropatia obstrutiva (obstrução do trato urinário que altera o fluxo de urina, provocando alterações funcionais devido a pressão elevada no sistema) e nefropatia obstrutiva (alterações funcionais e estruturais que afetam o parênquima renal como consequência de uma obstrução prolongada).

■ Diagnóstico etiológico

IRA pré-renal

A IRA pré-renal é consequência de uma multiplicidade de condições que conduzem à diminuição da perfusão renal (Fig. 84.3).

A IRA pré-renal pode ser dividida em responsiva a volume e não responsiva a volume. Nos pacientes com a forma não responsiva, a reposição de volume intravascular não restaura a perfusão e a função renal. A compensação da azotemia pré-renal inclui a ativação dos

barorreceptores que iniciam uma cascata de respostas neuro-humorais, ativação do sistema nervoso simpático e um aumento das catecolaminas. Há uma liberação de vasopressina mediada pela hipovolemia e pelo aumento da osmolaridade extracelular que resulta em vasoconstrição, retenção de água e retrodifusão de ureia no interstício. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona direciona a um aumento da produção do potente vasoconstrictor angiotensina II que preferencialmente aumenta.

IRA parenquimatosa

A IRA parenquimatosa pode ser definida como uma perda brusca da função renal em consequência de uma lesão anatômica das estruturas renais: glomérulos, túbulos, interstício e vasos. A IRA parenquimatosa engloba as doenças glomerulares agudas ou as agudizações dos quadros crônicos, as diferentes formas de NTA, as disfunções túbulo-glomerulares e o comprometimento vascular (vasculites).

A NTA é a causa mais frequente e mais grave da IRA parenquimatosa que se caracteriza por uma lesão subletal ou letal das células tubulares (principalmente das porções distais dos túbulos proximais e a porção ascendente espessa da alça de Henle), do interstício e da microvasculatura renal. Estas alterações estão condicionadas fundamentalmente por dois mecanismos: a isquemia prolongada (NTA isquêmica) e toxicidade (NTA nefrotóxica). A NTA possui uma etiologia diversa devido a crescente complexidade e as comorbidades dos pacientes, muitas vezes sendo multifatorial (Quadro 84.3).

A isquemia renal prolongada secundária a hipoperfusão renal pode evoluir para a NTA isquêmica. Os pacientes que apresentam períodos de hipotensão com um atraso na adequada ressuscitação volêmica, na presença de outras doenças, tem maior predisposição para o desenvolvimento de NTA, bem como nos casos de diminuição do volume circulante efetivo. O processo subjacente de NTA isquêmica se desenrola em cinco estágios fisiopatológicos que descrevem o seu curso:

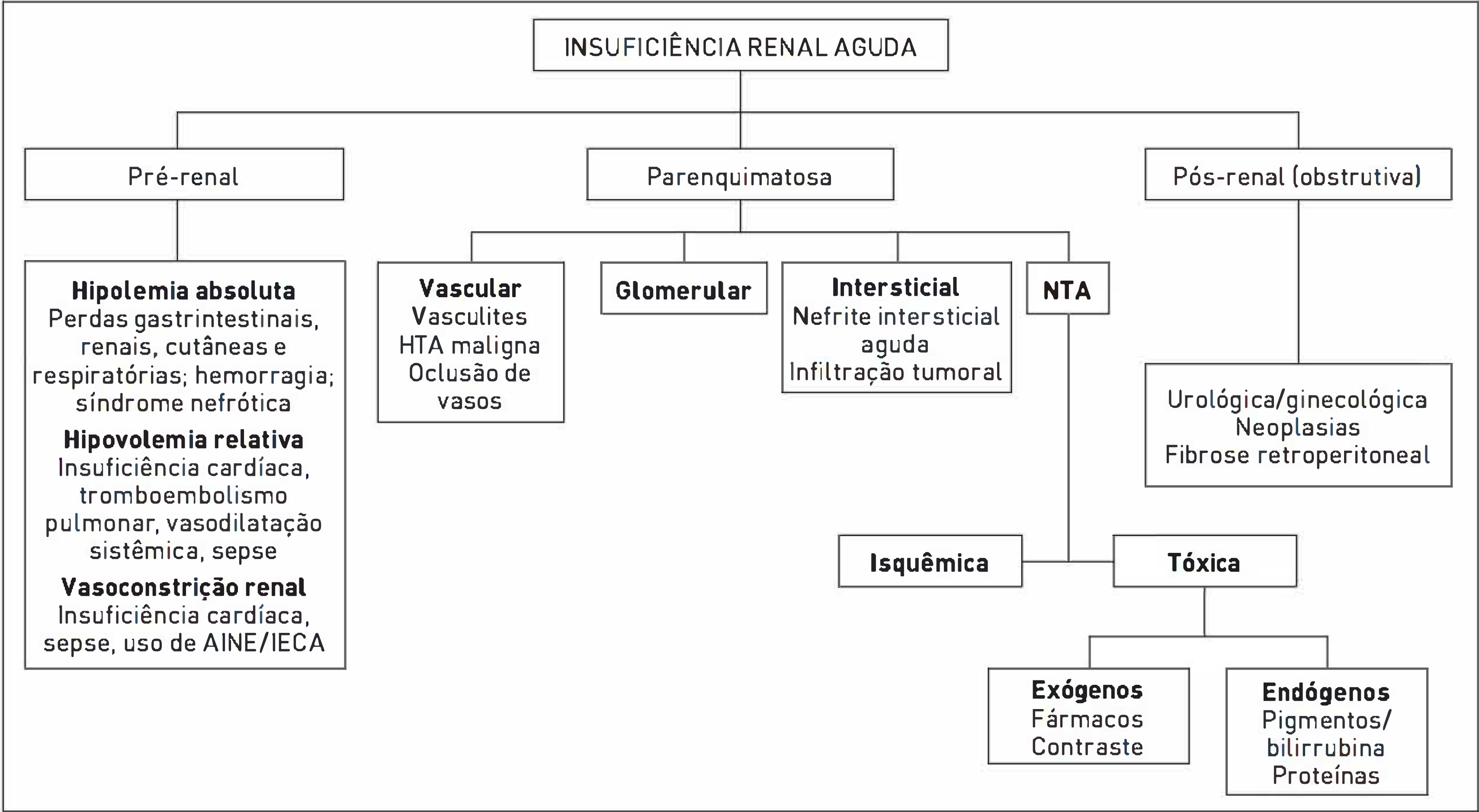


FIGURA 84.3
Avaliação etiológica do paciente com insuficiência renal aguda.
VCE, volume circulante efetivo; IECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina; AINE, anti-inflamatórios não esteroides.

QUADRO 84.3 Causas de NTA

Hemodinâmicas

- Cirurgia cardíaca
- Evolução de IRA pré-renal

Tóxicas

- Antimicrobianos
- Contraste iodado
- Anestésicos
- Imunossupressores
- Quimioterápicos

Pigmentos orgânicos

- Mioglobina: rabdomiólise (traumatismo muscular, exercício intenso, convulsões, hipertermia maligna, hipernatremia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipocalcemia, cetoacidose diabética, hipotireoidismo severo, tétano).
- Hemoglobinúria: próteses mecânicas, circulação extracorpórea, malária.

Depósito intratubular

- Mieloma múltiplo
- Nefropatia por ácido úrico
- Hipercalemia severa
- Hiperossalúria
- Fármacos: sulfas, indinavir, tenofovir, aciclovir

Outros

- Pamidronato
- Metais pesados
- Manitol
- Imunoglobulinas

- **Pré-renal:** ocorre quando há uma redução do fluxo sanguíneo renal com a preservação da integridade celular.
 - **Fase de iniciação:** aparece quando a redução do fluxo sanguíneo provoca depleção de ATP e lesão celular na célula epitelial tubular (perdas das microvilosidades).
 - **Fase de extensão:** se caracteriza pela persistência da hipóxia e da resposta inflamatória, ambos os eventos são mais pronunciados na união corticomedular. Nesta fase, a disfunção da célula endotelial desempenha um papel fundamental com a alteração da permeabilidade, estado procoagulante, regulação das células pró-inflamatórias e liberação de citocinas. O resultado é a produção de morte celular com necrose e apoptose.
 - **Fase de manutenção:** nesta fase as células começam a reparação com diferenciação, migração, apoptose e proliferação com o intuito de manter a integridade celular e tubular.
 - **Fase de recuperação:** se mantém a diferenciação celular e tubular com o restabelecimento da polaridade epitelial.
- Estas fases têm como resultado uma importante variedade de alterações histológicas como a perda da borda em escova das células epiteliais tubulares, dilatação focal

do túbulo proximal, presença de cilindros intratubulares e áreas de regeneração que aparecem durante a recuperação funcional. Entretanto, não é incomum que exista uma dissociação entre a severidade da falência renal e os achados histológicos. A redução da TFG também pode ser consequência de:

- Obstrução dos ductos coletores que poderiam condicionar a uma redução do filtrado em número significativo de néfrons;
- ativação do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular e a consequente vasoconstrição arteriolar secundário ao aumento da concentração de sódio;
- retrodifusão do líquido tubular no epitélio lesado;
- apoptose no epitélio proximal e distal;
- redução do fluxo sanguíneo nos capilares peritubulares por vasoconstrição renal.

■ **Avaliação laboratorial: urina**

Numerosos testes da bioquímica urinária e dos índices derivados têm sido descritos e tradicionalmente usados para ajudar os clínicos para a detecção e classificação precoce da IRA em pré-renal e NTA (Tab. 84.4). A medida dos eletrólitos urinários em um paciente com IRA é feito para testar a integridade funcional dos túbulos renais.

- **Relação ureia/creatinina plasmática:** uma relação da ureia/creatinina sérica > 40 é considerada sugestiva de IRA pré-renal e uma relação < 10–15 reflete NTA (Tab. 84.5).
- **Concentração urinária de sódio (NaU):** a NaU em amostra é uma medida largamente citada para a

TABELA 84.5 Avaliação da função tubular na IRA pré-renal e NTA

Índice	IRA pré-renal	NTA
Sedimento urinário	Cilindros hialinos	Anormal
Densidade urinária	> 1,020	~ 1,010
Osmolaridade urinária	> 500 mOsm	< 350 mOsm
Sódio urinário	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Relação Ur/Cr plasmática	> 40	20-30
Excreção fracional de sódio (%)	< 1	> 2

Particularidades na interpretação dos índices: (a) nenhum deles é completamente sensível ou específico na diferenciação de IRA pré-renal e NTA; (b) existe um contínuo entre as duas situações, e os índices foram estabelecidos em pacientes com condições bem determinadas, havendo uma área de imprecisão; (c) Ur/Cr, relação ureia/creatinina.

classificação da IRA com valores < 10–20 mEq/L geralmente sugestivo de estados ávidos por Na e IRA pré-renal enquanto valores > 40 mEq/L são mais consistentes de NTA (Fig 84.4). Muitos estudos tem discutido o valor do NaU para discriminar a IRA pré-renal da NTA, principalmente nos pacientes criticamente enfermos, onde tem pouco valor diagnóstico ou prognóstico nos pacientes com IRA.

- **Fração excretada de Na (FENa):** tradicionalmente a FENa tem sido utilizada para a discriminação entre IRA pré-renal e IRA estabelecida. O sódio filtrado é avidamente reabsorvido no túbulo renal a partir do filtrado glomerular na IRA pré-renal e resulta na FENa <1%, enquanto na NTA a FENa é >1%. A utilidade diagnóstica da FENa tem sido questionada e muitos relatos indicam que a FENa deve ser cuidadosamente interpretada. Por exemplo, a FENa > 1% em pacientes que receberam diuréticos. A FENa < 1% tem sido mostrada em condições associadas com IRA intrínseca incluindo sepse, rabdomiólise e nefropatia pelo contraste.
- **Fração excretada de Ureia (FEU):** a FEU tem sido citada como o método mais preciso, quando comparada a FENa, na discriminação de IRA, em particular se existe uso de diurético de forma concomitante. A FEU <35% indica IRA pré-renal e >35% é consistente com NTA.
- **Osmolalidade urinária:** a perda da capacidade de concentrar a urina é um achado precoce e quase universal nos casos de NTA, estando a osmolalidade urinária com níveis < 350 mOsm/kg. Nos casos de IRA pré-renal, a osmolalidade urinária apresenta valores > 500 mOsm/kg, evidenciando função tubu-

TABELA 84.4 Achados do sedimento urinário nas grandes categorias de IRA

Tipo de IRA	Achados
IRA pré-renal	Ausentes; alguns cilindros hialinos
IRA pós-renal	Ausentes; alguns cilindros hialinos, eventualmente hemácias
NTA	Células epiteliais e tubulares, cilindros granulosos pigmentados grosseiros, leucócitos, proteinúria leve
Nefrite intersticial	Leucócitos, hemácias, células epiteliais, eosinófilos, cilindros leucocitários, proteinúria leve a moderada
Glomerulonefrite	Cilindros hemáticos, hemácias dismórficas, proteinúria moderada a grave

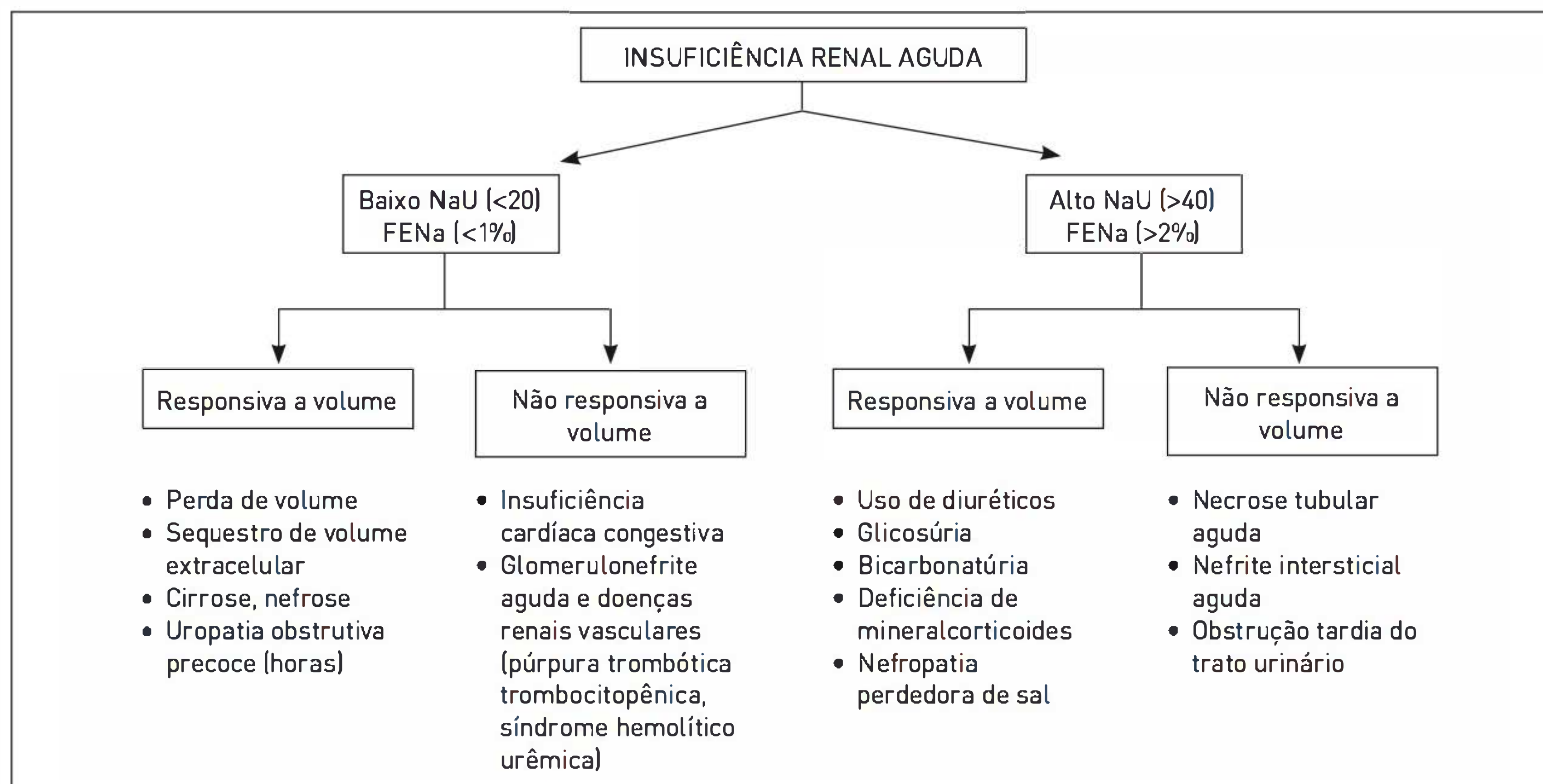


FIGURA 84.4

Uso da fração de excreção de sódio e/ou concentração de sódio urinário em amostra de urina de pacientes para diagnóstico de insuficiência renal aguda responsiva ou não a volume.

lar intacta e aumento da absorção de água pela ação do ADH. Resultados de densidade urinária > 1.015 sugerem causa pré-renal, e urina diluída (< 1.010) indica ocorrência de NTA.

■ Avaliação de exames de imagem

A ultrassonografia (US) deveria ser realizada na avaliação do paciente com IRA, principalmente quando a possibilidade de IRA obstrutiva é fortemente considerada. O exame é disponível, não invasivo, acurado, confiável e reprodutível. A descrição do número, da forma e do tamanho dos rins, bem como da espessura e da ecogenicidade do parênquima renal podem ser úteis na diferenciação entre quadros agudos e crônicos. Em alguns casos, quando há um enclausuramento dos ureteres por fibrose ou tumor, a dilatação da pelve ou dos ureteres pode não ser detectada pela ultrassonografia. O aumento da ecogenicidade do parênquima renal é comum e não específico de doença renal parenquimatosa. Em alguns casos de IRA, a ecogenicidade do parênquima renal pode ser normal. O fluxo sanguíneo renal está reduzido em muitas causas de IRA independente de sua etiologia. US com Doppler pode detectar fluxos sanguíneos anormais ou reduzidos que estão associados com estenose da artéria renal que necessitam ser avaliados quanto a importância hemodinâmica. A ausência de fluxo sanguíneo renal na ultrassonografia Doppler sugere uma completa trombose da circulação renal.

■ Avaliação de exames laboratoriais específicos

A biópsia renal é indicada quando a avaliação clínica e os exames bioquímicos e de imagem são insuficientes para definir o diagnóstico e planejar o tratamento específico da IRA. Alguns estudos demonstram que a biópsia renal, num quadro de IRA, frequentemente mostra achados não esperados previamente. A biópsia renal é considerada como o padrão-ouro para o diagnóstico de IRA, mas na prática clínica ela não é realizada, exceto nos casos de IRA em pacientes transplantados renais.

A biópsia renal deveria ser considerada nos casos de IRA sem uma causa óbvia, na história de doença sistêmica ou de manifestação extrarrenal, proteinúria $> 1\text{g}/24\text{ h}$ e hematúria persistente, hipertensão sustentada na ausência de expansão de volume, oligúria prolongada (2-3 semanas) e anúria na ausência de uropatia obstrutiva. Os pacientes que apresentam quadro de glomerulonefrite rapidamente progressiva devem ser submetidos a uma biópsia renal o mais breve possível, caso não existam contraindicações. Esta condição é considerada uma emergência médica e o tratamento, com vistas a preservar o tecido renal, deve iniciar o mais cedo possível.

TRATAMENTO

Devido da ausência de tratamentos específicos para a maioria dos casos de IRA instalada, a melhor maneira

de tratá-la é provavelmente evitar a sua ocorrência. Os pacientes com maior risco deveriam ser identificados e medidas preventivas apropriadas deveriam ser instituídas o mais breve possível. Os pacientes com maior risco são: idosos (>75 anos), DRC (DCEe 60 ml/min/1,73m²), insuficiência cardíaca, doença hepática, doença vascular aterosclerótica periférica, diabetes mérito, uso de agentes nefrotóxicos, hipovolemia e presença de sepse.

A hipovolemia relativa ou absoluta é um fator de risco para o desenvolvimento de IRA pré-renal. Se ela for identificada, uma rápida ressuscitação hemodinâmica deve ser realizada para restaurar o volume intravascular efetivo. Entretanto, é muito comum haver uma dificuldade para definir a quantidade de volume a ser administrada para um paciente. Se uma quantidade insuficiente for repostada, mantém o risco de hipovolemia, entretanto, se uma reposição excessiva for realizada, uma sobrecarga de volume pode se instalar e gerar consequências negativas para o paciente. Atualmente, para prevenirmos a instalação de IRA, deve-se utilizar um protocolo direcionado por metas buscando evitar hipotensão, otimizar a oferta de oxigênio (usando vasopressores se necessário), agentes inotrópicos e transfusão sanguínea quando necessário.

Com o objetivo de alcançar estas metas, uma monitorização hemodinâmica específica é mandatória, mais intensa quanto mais grave o estado do paciente. Nos pacientes criticamente enfermos, uma monitorização hemodinâmica invasiva (cateter venoso central, cateter arterial e monitorização do débito cardíaco) é frequentemente necessária. Uma oxigenação adequada e uma concentração de hemoglobina de 7 g/dL deveriam ser mantidas ou imediatamente restauradas. Uma vez que o volume intravascular tenha sido restaurado, alguns pacientes permanecem hipotensos (PAM <65-70 mmHG). Em tais casos, a autorregulação do fluxo sanguíneo renal pode ser perdida, contribuindo para a persistência ou agravamento da IRA.

Uma causa muitas vezes subestimada na prevenção da IRA é o efeito nefrotóxico dos fármacos. Nos pacientes críticos, as drogas nefrotóxicas são fatores contribuintes em até 25% para o desenvolvimento de IRA. A IRA induzida por drogas é mediada por um potencial nefrotóxico inerente e também por um potencial de sobredosagem relacionada a doença que altera os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos. O efeito nefrotóxico direto pode ocorrer por diversos mecanismos. O mais comum, as drogas com excreção renal (aminoglicosídeos, vancomicina, polimixina B, anfotericina B), exercem um efeito tóxico direto nos túbulos renais com lesão e morte celular com NTA. É importante avaliar os fatores de risco conhecidos a fim de evita-los, entre eles estão a depleção de volume intravascular, o fracionamento da dose, o tempo de tratamento prolongado e o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas. Algumas drogas comumente usadas

(contraste iodado, anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da calcineurina, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona) podem ser indiretamente nefrotóxicas por alterarem o fluxo sanguíneo intrarrenal, tornando o rim vulnerável a isquemia em estados de baixo fluxo renal como na sepse, ICC descompensada, trauma e cirurgia. No caso da nefropatia induzida por contraste (NIC), a sua ocorrência está relacionada a função renal basal, ao volume de contraste utilizado e ao uso de outros agentes nefrotóxicos. A sua ocorrência pode ser reduzida com o uso de hidratação com solução salina ou solução de bicarbonato, meios de contraste iso ou baixa osmolaridade, uso do menor volume necessário e a retirada de outras drogas nefrotóxicas antes do uso de contraste iodado. O uso de N-acetilcisteína tem sido recomendado associado com hidratação nos pacientes com alto risco de NIC.

O fundamento do tratamento da IRA é manter o paciente metabolicamente estável, sem os problemas da uremia, evitando danos renais adicionais e tentando, enquanto isso, prevenir possíveis complicações, permitindo que haja tempo para a recuperação da função renal.

São aspectos importantes:

- Estabilizar a perfusão renal e corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos.
- Retirar, quando possível, as drogas e toxinas agressoras.
- Diálise, se necessário (uremia, acidose metabólica grave, anormalidades eletrolíticas severas, hipercalemia, hipervolemia e sinais e sintomas urêmicos como pericardite, encefalopatia, sangramento, náuseas, prurido e mioclonus) (Tab. 84.6).

No manejo dialítico da IRA pode-se decidir por um método de substituição renal contínuo ou intermitente. A diálise peritoneal também pode ser a escolha para pacientes não hipercatabólicos e sem contraindicações para tal. A escolha do método dialítico depende da presença de instabilidade hemodinâmica e da disponibilidade de recursos humanos e técnicos.

Em outras situações que não a necrose tubular aguda, pode-se necessitar de medidas terapêuticas específicas, entre outras medidas:

- Desobstruir o trato urinário nos casos de obstrução.
- Uso de corticosteroides ou agentes citotóxicos em alguns casos de glomerulonefrites.

PREVENÇÃO

O princípio básico da prevenção da IRA é evitar os fatores causais já descritos, especialmente hipoperfusão

TABELA 84.6 Métodos dialíticos na IRA: vantagens e desvantagens

Método dialítico	Vantagens	Desvantagens
Intermitente	<ul style="list-style-type: none">• Rápida remoção de solutos• Maior capacidade de ultrafiltração• Menor dose de anticoagulação• Baixo custo• Fácil mobilização do paciente	<ul style="list-style-type: none">• Menor tolerância hemodinâmica• Manejo limitado da volemia• Atraso na recuperação renal• Menor dose de diálise• Necessidade de suporte de enfermagem especializado
Contínuo	<ul style="list-style-type: none">• Maior tolerância hemodinâmica• Remoção gradual de solutos• Ideal para pacientes hipercatabólicos• Recuperação mais rápida da função renal• Remoção de mediadores inflamatórios• Facilidade de suporte nutricional	<ul style="list-style-type: none">• Anticoagulação contínua• Imobilização do paciente durante o procedimento• Necessidade de ser realizada em UTI• Doses subterapêuticas de medicamentos• Hipotermia• Maior custo

renal e drogas nefrotóxicas. Essa conduta é fundamental naqueles pacientes em risco, como idosos, portadores de doença renal prévia, diabéticos, portadores de doença cardiovascular.

Em situações de rabdomiólise, a infusão precoce de volume e talvez a diurese forçada por manitol (em pacientes não oligúricos) e a alcalinização da urina diminuem o dano renal. A IRA associada à deposição aguda de ácido úrico também deve ser tratada com administração de volume e alcalinização. Entretanto, deve-se ter cuidado com alcalinizantes na síndrome da lise tumoral, pois, muitas vezes, além da deposição de urato pode ocorrer deposição de fosfato de cálcio, em que o alcalinizante é contraindicado.

Estudos controlados mostram que a reposição volêmica adequada com solução fisiológica previne melhor a IRA causada por contrastes radiológicos do que outras abordagens. Essa reposição pode também ser feita com soluções isotônicas à base de bicarbonato de sódio. Apesar de seu custo elevado, deve-se usar contrastes radiológicos menos nefrotóxicos nas situações de risco. Vários estudos têm demonstrado o benefício da n-acetilcisteína (associada à expansão volêmica com solução de cloreto de sódio) na prevenção da nefropatia por contraste em pacientes de risco. O custo deste fármaco é baixo, não apresenta riscos maiores, mas o benefício clínico parece de pequena magnitude.

Compreendida a situação hemodinâmica, pode-se proceder à reposição volêmica, que segundo alguns autores é o único tratamento efetivo na prevenção da IRA. Observando cuidadosamente os parâmetros citados, pode-se oferecer volume, julgando clinicamente o prejuízo que essa repleção possa trazer para outros órgãos. Se a infusão adequada de volume não restaura a perfusão tecidual e a hipotensão persiste, o uso de vasopressores está indicado, e, apesar de seus efeitos intrarrenais, a noradrenalina parece ser o mais adequado.

PROGNÓSTICO

A maioria dos pacientes que sobrevivem recupera a função renal a níveis normais, mas cerca de 5 a 10% dos casos de IRA intrínseca (NTA) não recuperam a função; em geral, pacientes mais graves, mais idosos e com doença renal prévia. No entanto, metade a dois terços dos casos podem apresentar déficits funcionais glomerulares ou tubulares subclínicos de forma definitiva.¹¹⁻¹³

A IRA não complicada, associada a nefrotoxinas (p. ex., contraste iodado) tem um bom prognóstico, com uma mortalidade inferior a 10%. Ao contrário, a IRA no contexto de pós-operatórios complicados, trauma, sepse e insuficiência de múltiplos órgãos tem índices de mortalidade que variam entre 50 e 70%.

Vários estudos têm demonstrado a influência da IRA na mortalidade de maneira independente. Mesmo pequenas elevações dos níveis basais da creatinina sérica se correlacionam com um aumento na mortalidade, mais intensa nos pacientes que necessitam de algum tipo de TRS e naqueles com um maior grau de dano renal. Pacientes internados na UTI que não necessitam de TRS tem significativamente uma menor mortalidade (24%) quando comparados com os pacientes que necessitam (45%). A IRA também é um fator determinante de maior tempo de internação, com importantes repercussões econômicas.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Esse caso clínico apresenta um paciente portador de cirrose secundária à utilização de excesso de álcool, que é trazido ao atendimento médico após episódios de he-

hemorragia gastrointestinal. A partir dos dados da avaliação inicial, deve-se atentar para o fato de o paciente ser taquicárdico e hipotenso, o que pode ser explicado pela perda de volume que ocorreu durante os episódios de hemorragia. Portanto, as provas de função renal evidenciadas pelo paciente podem ser justificadas por uma IRA pré-renal secundária à perda de volume (hemorragia). Contudo, uma informação adicional (temperatura axilar de 38,5°C), possibilita a constatação de uma hipótese diagnóstica importante. A IRA pode ter como componente adicional uma instabilidade hemodinâmica (vasodilatação sistêmica) causada por um quadro séptico. Deve-se considerar que o paciente apresenta um leucograma alterado (16.000 leucócitos com 15% de bastões) e que a análise do fluido de ascite evidencia 400 neutrófilos/ μ L, um dos critérios diagnósticos de peritonite bacteriana espontânea. Após a análise do exame de urina do paciente, contudo, modifica-se o diagnóstico para necrose tubular aguda de provável causa isquêmica. No exame qualitativo de urina (EQU) do paciente, é observado sedimento urinário composto de células epiteliais, fragmentos celulares e cilindros granulados pigmentados grosseiros (típico de NTA), ao contrário do sedimento urinário benigno (cilindros hialinos), que é identificado em pacientes com IRA pré-renal. A FENa é de mais de 2%. Um diagnóstico diferencial importante, nesse caso, é o de síndrome hepatorenal, que é uma IRA em paciente com doença hepática avançada. Nesses casos, a ocorrência de IRA pode ser justificada, em parte, por uma redução da resistência vascular sistêmica, principalmente esplâncnica, que causa hipoperfusão renal. É importante considerar que o diagnóstico de síndrome hepatorenal é realizado por exclusão.

REFERÊNCIAS

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
2. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med*. 2007;22(4):187-93.
3. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005;365(9457):417-30.
4. Chertow GM, Burdick. Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
5. Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):106-16.
6. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39(5):930-6.
7. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.
8. Yang CW. Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int*. 2007;72(8):918-25.
9. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114(1):5-14.
10. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury 2010. *Biomark Med*. 2010;4(2):265-80.
11. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute renal failure in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(3):262-73.
12. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-21.
13. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*. 2012 Oct 9. [Epub ahead of print]
- Albright RC Jr. Acute renal failure: a practical update. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(1):67-74.
- Benoit DD, Hoste EA. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2010;26(1):151-79.
- Gopaluni S, Lines S, Lewington AJP. Acute kidney injury in the critically ill patient. *Curr Anaesth Crit Care*. 2010;21(2):60-4.
- Hilton R. Acute renal failure. *BMJ*. 2006;333(7572):786-90.
- Hoste EAJ, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S146-51.
- Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin*. 2005;21(2):239-49.
- Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):509-14.
- Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(suppl 4):S141-5.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- Morgera S, Schneider M, Neumayer HH. Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S193-7.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-6.
- Shah SH, Mehta RL. Acute kidney injury in critical care: time for a paradigm shift? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(6):561-5.
- Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):189-200.
- Venkataraman R, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(2):117-22.

Litíase renal

Elvino Barros

Francisco José Veríssimo Veronese

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 35 anos, branco, que exerce a profissão de professor, procura auxílio médico de um nefrologista para saber a causa dos cálculos renais eliminados com frequência. Relata ter eliminado dois novos cálculos renais no último ano e estima a eliminação de, pelo menos, um cálculo por ano nos últimos cinco anos. O paciente afirma não apresentar sintomas de infecção urinária. Tem uma alimentação rica em proteína de origem animal, em especial carne vermelha (consome churrasco todos os fins de semana e eventualmente durante a semana). O paciente não sabe especificamente a quantidade de líquidos que ingere por dia, mas refere que não tem o hábito de tomar líquidos, exceto durante as refeições. Ele consome queijo e um copo de leite diariamente.

No exame físico, são verificados pressão arterial de 160/95 mmHg, peso de 94 kg, altura de 1,72 m e índice de massa corporal (IMC) de 31,8kg/m² (obesidade grau II). Não há alterações em relação aos demais aspectos.

DEFINIÇÃO

Os cálculos urinários são concreções formadas por agregação de cristais e matriz orgânica no trato urinário. Em geral, a formação ocorre inicialmente nas papilas renais, mas pode originar-se em qualquer parte do sistema urinário.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da doença calculosa renal é elevada, variando de 2 a 15% em todo o mundo. Nos Estados Unidos, é de 7 e 12% da população,^{3,4} na Europa, de 2 a 8%. Essa patologia ocorre mais comumente em homens (2:1) com idade entre 20 e 40 anos, mas pode também afetar indivíduos de qualquer idade, e os cálculos associados à infecção do trato urinário são mais frequentes em mulheres. Existe marcada diferença racial, sendo quatro vezes mais comum em pessoas brancas. A relação familiar dessa doença é nítida, comprometendo entre 40 a 60% dos familiares de primeiro grau.⁴

A recorrência da litíase renal é frequente. Cerca de 50% dos pacientes apresentam um segundo episódio após dez anos do primeiro se não forem submetidos a nenhum tipo de tratamento.¹⁻⁴

PATOGÊNESE

A formação dos cálculos urinários é o resultado de um processo complexo e multifatorial, evidenciando fatores constitucionais, ambientais e genéticos.⁵⁻⁹

Recentemente, tem sido reconhecido e aceito um importante mecanismo fisiopatológico na formação dos cálculos renais por meio da formação de placas de Randall.¹⁰⁻¹³ Essas placas são constituídas de apatita (fosfato de cálcio), formadas nas adjacências das alças finas de Henle, abaixo do epitélio das papilas renais⁶⁻⁸. As placas de Randall, em algum momento, podem erodir, lesar e atravessar o epitélio papilar, formando nichos que reúnem cristais da urina supersaturada que banha as papilas renais.^{8,9} Nesses sítios, agregam-se sais de oxalato de cálcio,

ácido úrico, fosfato de cálcio, entre outros, iniciando a formação e o crescimento de cálculos.^{8,9}

Estudos radiológicos e endoscópicos identificaram as placas de Randall em muitos pacientes com cálculos de oxalato de cálcio, mas não em todos. Também pacientes com cálculos de ácido úrico não apresentam as placas. Dessa forma, outras teorias mais recentes procuram explicar a formação dos cálculos através de moléculas de adesão de superfície celular, tais como fosfatidilserina, ácido siálico, ácido hialurônico, osteopontina e glicoproteína do receptor CD44, envolvida na adesão celular. Na presença dessas moléculas, ocorre adesão dos cristais na membrana luminal das papilas renais, que sofrem endocitose e são degradadas ou transportadas para o interstício, talvez originando as placas de Randall.^{1,6,8}

Outros mecanismos fisiopatogênicos, associados ou não aos anteriormente citados, são de forma clássica apontados como causas de formação de cálculos, tais como: alterações bioquímicas da urina (distúrbios metabólicos), infecção urinária, anormalidades anatômicas e idiopática.

As alterações anatômicas podem estar associadas à formação de cálculos no trato urinário, principalmente se ocorrem estase e infecção urinária. Por exemplo, pacientes com hiperplasia de próstata apresentam predisposição à formação de cálculos vesicais. Em geral, esses cálculos são múltiplos ou de grande tamanho. Na Figura 85.1, são verificados cálculos retirados da bexiga de um paciente com hiperplasia de próstata e infecções urinárias de repetição. Pode-se observar que os cálculos têm formato arredondado.²⁻⁴



FIGURA 85.1

Cálculos retirados da bexiga de um paciente com hiperplasia de próstata e obstrução uretral. Nota-se que os cálculos são arredondados pelo movimento circular da bexiga e perda das espículas de cristais.

Uma condição fundamental para a formação de cálculos renais é a **supersaturação urinária** com componentes insolúveis ou pouco solúveis em situações de hiperexcreção e/ou desidratação. Sendo a urina supersaturada para determinados íons, o que impede a formação de cálculos é a existência de substâncias inibidoras da cristalização. Esses inibidores também agem na superfície dos cristais já formados, bloqueando as zonas de crescimento ativo e a agregação de outros cristais.¹⁻⁴

É possível interromper o crescimento do cristal por meio da ligação dessas substâncias inibidoras. Os principais inibidores da cristalização urinária são citrato, magnésio, glicosaminoglicanos e pirofosfato.

Outros elementos que podem estar envolvidos na patogênese da litíase renal são o uroepitélio, que apresenta propriedades de adesão e retenção de cristais, os fragmentos celulares ou mesmo as bactérias. Esses elementos podem exercer a função de nucleadores não específicos no ambiente de urina supersaturada por outros íons. Esse processo é denominado **nucleação heterogênea**.

Outros fatores envolvidos na litogênese do trato urinário são pH urinário, volume urinário e dieta.

O pH urinário apresenta um significativo papel na fisiopatologia da litíase renal, especialmente na litíase do ácido úrico, na formação de cálculos coraliformes associados à infecção urinária e na precipitação de cristais de fosfato de cálcio em pacientes com litíase calcária em que o pH seja maior do que 7. O uso terapêutico de álcalis, como citrato de potássio ou magnésio, em casos de hipercalcúria, litíase do ácido úrico, cistinúria ou acidose tubular renal tipo I, resultam em pHs nesse nível, precipitando cristais de fosfato de cálcio.³

Considera-se como fator de risco para desenvolvimento de litogênese um volume urinário menor do que 1.000 mL por dia, pois aumenta a saturação urinária de solutos como cálcio, oxalato, ácido úrico e fosfato.

A dieta dos pacientes apresenta considerável participação na formação de cálculos renais. Existe uma relação direta entre a ingestão proteica e a excreção de cálcio urinário. A elevação do cálcio induzida pelo excesso de proteína animal (vermelha ou branca) decorre de um estado crônico de acidose metabólica leve, devido ao conteúdo de radicais sulfatados existentes

principalmente na carne vermelha. Esse excesso de ácido reduz diretamente a reabsorção tubular renal de cálcio e aumenta a reabsorção óssea. Essa maior quantidade de cálcio para a circulação, juntamente ao aumento da carga filtrada de cálcio e a sua complexação com íons não reabsorvíveis, contribuem para o desenvolvimento de hipercalcúria.^{3,14,15} Uma sobrecarga proteica também favorece a formação de cálculos, devido ao aumento da excreção urinária de ácido úrico. O uso de álcool (especialmente cerveja) também resulta em aumento da uricosúria, e os derivados da cola (p. ex., Coca-cola®) elevam a calcúria por conterem sódio e açúcar.

Sendo assim, a acidificação urinária decorrente dessa sobrecarga diminui a excreção de citrato por meio de uma maior reabsorção tubular proximal e da utilização do citrato na gliconeogênese desencadeada pela acidose intracelular.

O aumento da ingestão de sódio na dieta também está associado à elevação do cálcio urinário. Ambos os íons são reabsorvidos no túbulo proximal e na alça de Henle, sendo que, na expansão aguda de volume, pode ocorrer concomitantemente aumento da calcúria e da natriúria. Pacientes com litíase cálcica recorrente e hipercalcúria são mais sensíveis à ação hipercalcúrica do sódio.^{14,15}

ETIOLOGIA

Em países industrializados, cerca de 85% dos cálculos do trato urinário superior contêm cálcio complexado com oxalato ou fosfato. Na etiologia da nefrolitíase, destaca-se a alta taxa de prevalência de alterações metabólicas relacionadas a essa condição, principalmente a hipercalcúria.¹⁻⁴

■ Promotores da cristalização

Os cálculos urinários são causados por cálcio, oxalato, ácido úrico e cistina.

Hipercalcúria

A hipercalcúria é a anormalidade metabólica mais prevalente nos pacientes com litíase renal. A hipercalcúria idiopática que ocorre quando há normocalcemia é a mais frequente, podendo ser observada em até 40% dos pacientes com litíase cálcica. O envolvimento ósseo, com aumento da reabsorção e redução da densidade mineral

óssea (DMO), osteopenia e maior incidência de fraturas é verificado em uma proporção de pacientes jovens hipercalcúricos. A redução da DMO na coluna lombar, no fêmur proximal e no rádio ocorre em 40%, 31% e 65% dos pacientes com litíase calcária, tanto em hipercalcúricos quanto normocalcúricos.^{1,8}

A hipercalcúria pode se apresentar também de forma secundária a diversas condições, como sarcoidose, acidose tubular renal, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, tumores malignos, imobilização, doença óssea rapidamente progressiva, doença de Paget, intoxicação por vitamina D, uso de glicocorticoides, doença de Cushing e uso de drogas, como furosemda.

Hiperoxalúria

Aproximadamente dois terços dos cálculos apresentam oxalato de cálcio. Apesar disso, na maioria dos indivíduos litíásicos há excreção urinária de oxalato em níveis normais ou pouco elevados. O oxalato urinário é um fator crítico na formação de cálculos de oxalato de cálcio, pois sua concentração é muito menor do que a de cálcio, mas muito mais litogênica. Uma baixa redução dos níveis de oxalúria evidencia mais efetividade para a diminuição do índice de formação de cálculos do que a redução dos valores de calcúria. A absorção intestinal de oxalato é maior em casos de doença inflamatória intestinal, como Crohn e colite ulcerativa, ressecção de intestino delgado, após *bypass* gástrico e cirurgia bariátrica, condições que caracterizam hipercalcúria secundária. No entanto, a maioria dos casos de oxalúria é endógena, produto final do glioxalato, e altos níveis de oxalúria são observados nas formas primárias, geneticamente determinadas, de hiperoxalúria tipo I e tipo II.²⁻⁴

Hiperuricosúria

Os cálculos de ácido úrico puro são menos comuns, ocorrendo em 5 a 15% dos pacientes litíásicos. Esse tipo de cálculo é mais frequente em pacientes com gota primária, afetando cerca de 30% dos gotosos. Nesses pacientes, o pH urinário exerce um papel fundamental, pois eles apresentam produção urinária diminuída de amônia com consequente redução do pH urinário. Mais recentemente, tem sido relatado que a litíase úrica associa-se à síndrome metabólica e à resistência à insulina, ocorrendo em pacientes obesos, dislipidêmicos, com intolerância à glicose ou diabéticos tipo 2. A resistência insulínica está associada a amoniogênese renal reduzida, níveis de pH urinário excessivamente baixos e normouricosúria, favorecendo a formação de cálculos de ácido úrico e mistos de urato e oxalato de cálcio.⁸

Cistinúria

A cistinúria é uma doença hereditária autossômica recessiva, caracterizada por uma inabilidade no manuseio

renal dos aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina e arginina). A cistina é pouco solúvel na urina e, quando excede a concentração de 200 mg em 24 horas, pode causar a formação de cálculos. Em geral, pacientes com cistinúria grave apresentam níveis urinários de cistina maiores do que 1.000 mg/24 h.¹

■ Inibidores da cristalização

Os principais inibidores da formação de cristais de fosfato e de oxalato de cálcio são citrato, glicosaminoglicanos, glicopeptídeos, pirofosfato, magnésio, zinco e ácido ribonucleico.

Aproximadamente 50% da atividade inibitória total para cálculos de fosfato de cálcio é atribuída ao citrato, 20% ao magnésio, 10% ao pirofosfato e somente 20% aos demais inibidores.^{3,16}

Hipocitratúria

O citrato é o ácido orgânico mais abundante na urina. Origina-se de duas fontes: metabolismo celular, no qual é um componente do ciclo de Krebs, e ingestão alimentar. Uma dieta normal inclui cerca de 4 g de citrato por dia. As suas fontes principais são leite e derivados e frutas cítricas, como laranja, limão e lima.

A hipocitratúria, como um distúrbio isolado ou em associação com outras anormalidades metabólicas, ocorre em 20 a 50% dos pacientes litíasicos. Níveis de citratúria menores do que 320 mg/24 h são considerados anormais. Há hipocitratúria com acidose metabólica sistêmica em casos de acidose tubular renal distal tipo I ou com depleção crônica de potássio.³

■ Anormalidades do pH urinário

Infecção urinária

O termo litíase por infecção urinária é aplicado aos casos em que se identificam cálculos de estruvita, um sal triplo composto por fosfato, amônio e magnésio hexa-hidratado, associado ou não a carbonato de apatita, com infecção urinária por bactérias produtoras de urease. Essa enzima hidrolisa a ureia em amônia e dióxido de carbono. A amônia combina-se com hidrogênio, formando amônio, o que contribui para elevar o pH urinário e precipitar cristais de estruvita. Esses cristais originam um cálculo de crescimento rápido, de baixa densidade cálcica, geralmente de grandes proporções, que ocupa as cavidades pielocaliciais e, algumas vezes, toda a pelve renal, se não tratado antes. A litíase coraliforme causa uropatia obstrutiva e insuficiência renal crônica terminal (Figura 85.2).



FIGURA 85.2

Cálculo coraliforme de uma paciente com infecção urinária de repetição. Foi submetida à nefrectomia unilateral.

Acreditava-se que apenas bactérias produtoras de urease ocasionam a formação desse tipo de cálculo, sendo as bactérias da espécie *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* e *Klebsiella* as mais prevalentes. No entanto, tem se observado que mesmo bactérias não produtoras de urease, tal como a *Escherichia coli*, podem criar condições litogênicas por centralizarem o processo de cristalização. Isso sugere uma função direta da bactéria na formação de cristais de fosfato de cálcio, independentemente da atividade da urease.

Acidose tubular renal

A acidose tubular renal ocorre em 1 a 2% dos pacientes portadores de litíase renal. Na grande maioria dos casos, a afecção é esporádica, mas existem relatos na literatura de famílias nas quais a doença é herdada de forma autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável.

A litíase renal é um achado frequente em pacientes com acidose tubular renal do tipo 1, ou distal, na qual ocorre deficiente secreção de íons hidrogênio em túbulos distais, resultando em urina alcalina e precipitação de hidroxiapatita. A calcúlose renal, nefrocalcinose e osteomalacia são achados comuns, podendo também ocorrer distúrbios de concentração urinária decorrentes de hipocaliemia e/ou nefrocalcinose.

O diagnóstico de acidose tubular renal (ATR) distal pode ser realizado por meio da dosagem do pH urinário após 12 horas de jejum (segunda micção).

Nessas condições, se o pH urinário for maior do que 5,5, associado à acidose metabólica sistêmica (redução do bicarbonato sérico), o diagnóstico de ATR distal completa é confirmado.

■ Outros novos fatores de risco de nefrolitíase

A colonização do intestino pelo anaeróbio *Oxalabacter formigenes* tem sido associada à redução do risco de litíase urinária, pois essa bactéria não apenas degrada o oxalato como também interage com o ânion transportador oxalato/cloreto (CFEX, SLC26A6) existente nas células epiteliais do intestino, aumentando a secreção de oxalato e diminuindo a sua absorção.³

A cirurgia de *bypass* gástrico (Roux-en-Y) para tratamento de obesidade tem sido associada à formação de cálculos renais. O mecanismo responsável por essa associação é a hiperoxalúria entérica que ocorre devido à combinação de perda de cálcio fecal ligado a ácidos graxos com a alteração da microflora intestinal, sendo que ambos os fatores facilitam a absorção de oxalato da dieta.¹⁷

Além das doenças monogênicas, como hiperoxalúria primária, cistinúria e acidose tubular renal distal, outras investigações tem sido realizadas para o entendimento da associação entre história familiar de nefrolitíase e risco de calculose renal. Um polimorfismo da enzima alanina: glioxalato aminotransferase vitamina B₆ dependente, responsável pela conversão hepática de glioxalato à glicina, reduzindo a formação de oxalato, pode estar associado a defeito dessa enzima, de forma a aumentar a produção do precursor glioxalato e, conseqüentemente, de oxalato.¹⁸

SINAIS E SINTOMAS

Os principais sinais e sintomas apresentados por pacientes com a passagem de cálculo pelo trato urinário são os seguintes:

- Dor de forte intensidade
- Irradiação da dor para fossa ilíaca do mesmo lado
- Sudorese
- Palidez
- Náuseas e vômitos
- Hematúria
- Obstrução urinária

Quando o cálculo renal está próximo da junção ureteropélvica, podem ocorrer sintomas que sugerem a ocorrência de infecção urinária, como disúria, urgência para urinar e polaciúria.

■ Quadro clínico

Os pacientes podem ser assintomáticos, e a existência de cálculos pode ser descoberta acidentalmente durante investigação de outros problemas clínicos. A principal manifestação clínica do paciente com cólica renal é a dor.

A cólica renal é a manifestação de espasmo e contração ureteral causados devido à passagem de cálculo ou coágulo, associados a obstrução e aumento da pressão retrógrada até as cavidades pielocalicinais. A obstrução urodinâmica produz secreção de prostaglandinas vasodilatadoras e outras citocinas, que aumentam o fluxo plasmático renal e a filtração glomerular na fase inicial do quadro, produzindo dor. Entretanto, na prática clínica, observam-se comumente quadros dolorosos mesmo quando não há obstrução. A dor começa abruptamente, em geral na região lombar, e aumenta de forma progressiva em intensidade, sendo necessária, com alguma frequência, a utilização de analgésicos potentes, como morfina ou derivados. A cólica renal pode ocorrer concomitantemente a náuseas, vômitos, agitação e, de maneira eventual, íleo paralítico, como consequência da intensidade da dor.

Quando o cálculo está migrando e localiza-se no terço médio ou inferior do ureter, em geral a dor irradia-se para a fossa ilíaca e para o testículo, no homem, ou para os grandes lábios, na mulher, ipsilateralmente. O cálculo, quando migra no ureter terminal junto à bexiga, pode produzir sintomas semelhantes aos manifestados em casos de infecção urinária, ou seja, disúria, polaciúria, ardência e urgência miccionais. A migração do cálculo pelo ureter geralmente está associada às hematúrias microscópica, não glomerular, ou macroscópica (Figura 85.3).

A obstrução urinária ocorre comumente durante a passagem do cálculo pelo ureter. Essa obstrução, em geral, é parcial e temporária, não causando lesão renal estrutural. Cálculos menores do que 5 mm são, na maioria das vezes, eliminados espontaneamente; entre 5 e 7 mm, cerca de 50% deles são eliminados, e os maiores do que 7 mm são excretados com pouca frequência sem manejo urológico.^{3,14,15,19}

Quando a obstrução é completa e duradoura, deve ser realizada manipulação endourológica, litotripsia extracorpórea ou, mais raramente, ureterolitotomia

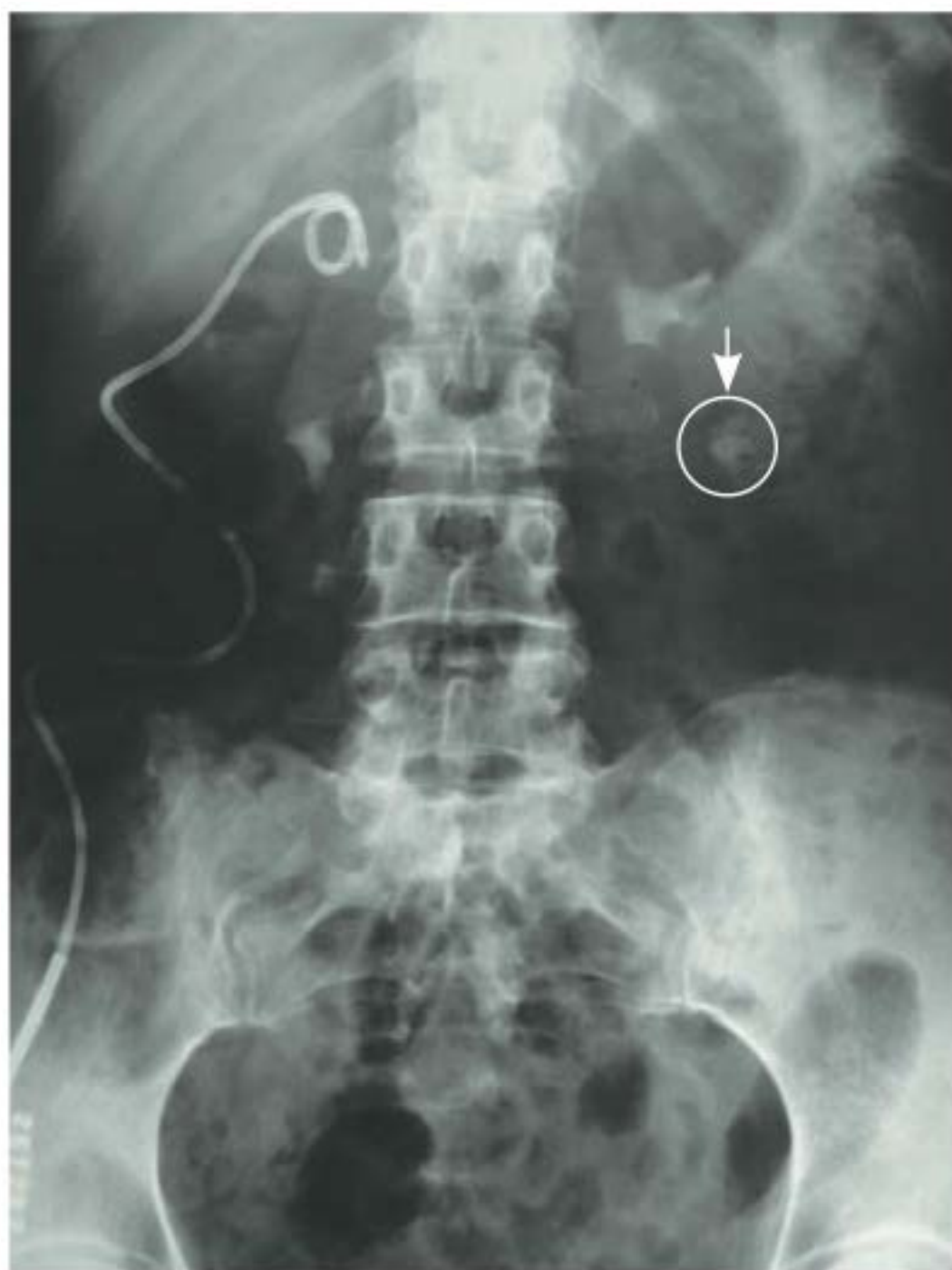


FIGURA 85.3

Cálculo no segmento médio do rim direito obstruindo o ureter. Presença de cateter duplo "J".

para evitar dano renal permanente. No entanto, se a obstrução por cálculo ureteral ocorrer concomitantemente à infecção urinária, deve-se realizar desobstrução em caráter de urgência, sempre com cobertura antimicrobiana antes do procedimento para evitar o desenvolvimento de sepse.

A perda de função renal não ocorre em casos de obstrução aguda unilateral, mas pode ser uma complicação resultante de obstrução crônica, pielonefrite de repetição e pielonefrose, cicatriz cirúrgica e nefrectomia parcial ou total. Muitas vezes, observa-se elevação da creatinina em quadros obstrutivos unilaterais, por mecanismo hemodinâmico resultante do estímulo de prostaglandinas e tromboxano, vasoconstritores que reduzem o fluxo sanguíneo renal bilateralmente. Em exame de imagem,³ isso corresponde à exclusão renal na urografia excretora.

DIAGNÓSTICO

■ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de cólica renal deve incluir pielonefrite aguda, cólica biliar, pancreatite aguda, apendicite aguda, úlcera péptica penetrada ou perfurada, cisto de ovário roto, diverticulite aguda, gravidez ectópica e dor lombar aguda secundária a problemas musculoesqueléticos.

■ Avaliação do paciente com litíase renal

A avaliação metabólica de pacientes com litíase renal está indicada somente quando existir certeza do diagnóstico

de urolitíase, como em casos de história de eliminação espontânea de cálculo renal, cálculo no trato urinário identificado por raio X simples de abdome, ultrassonografia ou tomografia computadorizada e retirada cirúrgica ou endoscópica de cálculo.

Avaliação laboratorial

Os objetivos da avaliação metabólica são identificar fatores de risco e/ou causas primárias ou secundárias de litíase, definir prognóstico e orientar as intervenções terapêuticas. No primeiro episódio de um cálculo único, não está indicada a realização de avaliação laboratorial detalhada, mas de bioquímica restrita (exames de sangue). Nas seguintes situações, a avaliação metabólica deve ser extensa e completa: cálculos múltiplos e recorrentes, cálculos bilaterais, cálculos de ácido úrico, cálculos coraliformes, nefrocalcinose, rim único, perda de função renal por cálculo, em crianças, mesmo naquelas com episódio único de cálculo, e em candidatos à doação de rim com cálculo silencioso. É importante que o paciente faça os exames mantendo a dieta habitual, e deve-se questioná-lo sobre essa dieta para a correta interpretação dos testes laboratoriais. Os exames são realizados no sangue, em amostra isolada de urina e em urina de 24 horas. O resultados dos exames iniciais podem determinar a necessidade de testes mais específicos.^{3,17,18,20-22}

Amostra isolada de urina

Coletar uma amostra de urina isolada após 12 horas de jejum (segunda micção), pela manhã, para a realização dos seguintes exames: exame de urina (urina tipo I), urocultura, pH urinário no potenciômetro e teste qualitativo para cistinúria.

Urina de 24 horas

Coletar duas amostras de urinas de 24 horas, em dias não consecutivos, sob dieta habitual, para análise de cálcio, ácido úrico, creatinina, sódio, citrato, oxalato, magnésio e fosfato, e medida do volume urinário. Utiliza-se a creatininúria para avaliar se a coleta de urina foi completa. Em homens, os valores de creatinina urinária variam de 16 a 25 mg/kg de peso, em 24 horas, e, nas mulheres, de 12 a 22 mg/kg de peso em 24 horas.

Sangue

Coletar sangue para a realização dos seguintes exames: cálcio, ácido úrico, fósforo, creatinina, potássio, bicarbonato, paratormônio molécula intacta (PTHi) e glicose.

Exames de imagem

Raio X ■ Aproximadamente 85 a 90% dos cálculos são radiopacos, devido a incidência dos cálculos de cálcio, cálculos mistos de ácido úrico e oxalato de cálcio e cálculos de estruvita e de cistina. Os cálculos puros de ácido úrico são radiotransparentes, bem como os de estruvita na fase inicial. O raio X pode determinar a forma, o número e, com alguma precisão, a localização dos cálculos no trato urinário. Entretanto, a sensibilidade desse procedimento é baixa e depende da realização de limpeza adequada do intestino, o que raramente é feito em situações de urgência (Figura 85.4).

Ultrassonografia ■ A ultrassonografia possibilita avaliar dilatação da pelve e das cavidades pielocalicinais, assim como a hidronefrose. Esse exame evidencia tanto os cálculos radiotransparentes quanto os radiopacos.

Tomografia computadorizada sem contraste ■ Esse tipo de tomografia é utilizada na avaliação de cálculos impactados no ureter, sendo considerado o exame mais acurado para essa localização de cálculo (Figura 85.5).³

■ Critérios para o diagnóstico metabólico

Algumas condições associadas à nefrolitíase exigem a realização de testes especiais para o diagnóstico definitivo de determinadas alterações metabólicas.^{3,18,23,24} Na Tabela 85.1, pode-se verificar os principais testes realizados nos pacientes com litíase renal. Os critérios utilizados para



FIGURA 85.4

Raio X simples de abdome mostrando células radiotransparentes de oxalato de cálcio no ureter esquerdo.

o diagnóstico das alterações metabólicas estão descritos na Tabela 85.2.

TRATAMENTO

■ Crise aguda

Inicialmente o manejo da cólica renal aguda inclui analgesia e avaliação do tamanho do cálculo.

Para pacientes com dor leve ou moderada, podem ser utilizados analgésicos e/ou anti-inflamatórios, como a dipirona e o diclofenaco intramuscular ou o cetoprofeno intravenoso. Nos casos de dor intensa, pode-se administrar morfina intravenosa ou outro derivado de opiáceo (tramadol).

Antieméticos, como metoclopramida ou ondansetron, em geral são necessários pelo efeito emetizante da cólica renal e do uso de opiáceos.

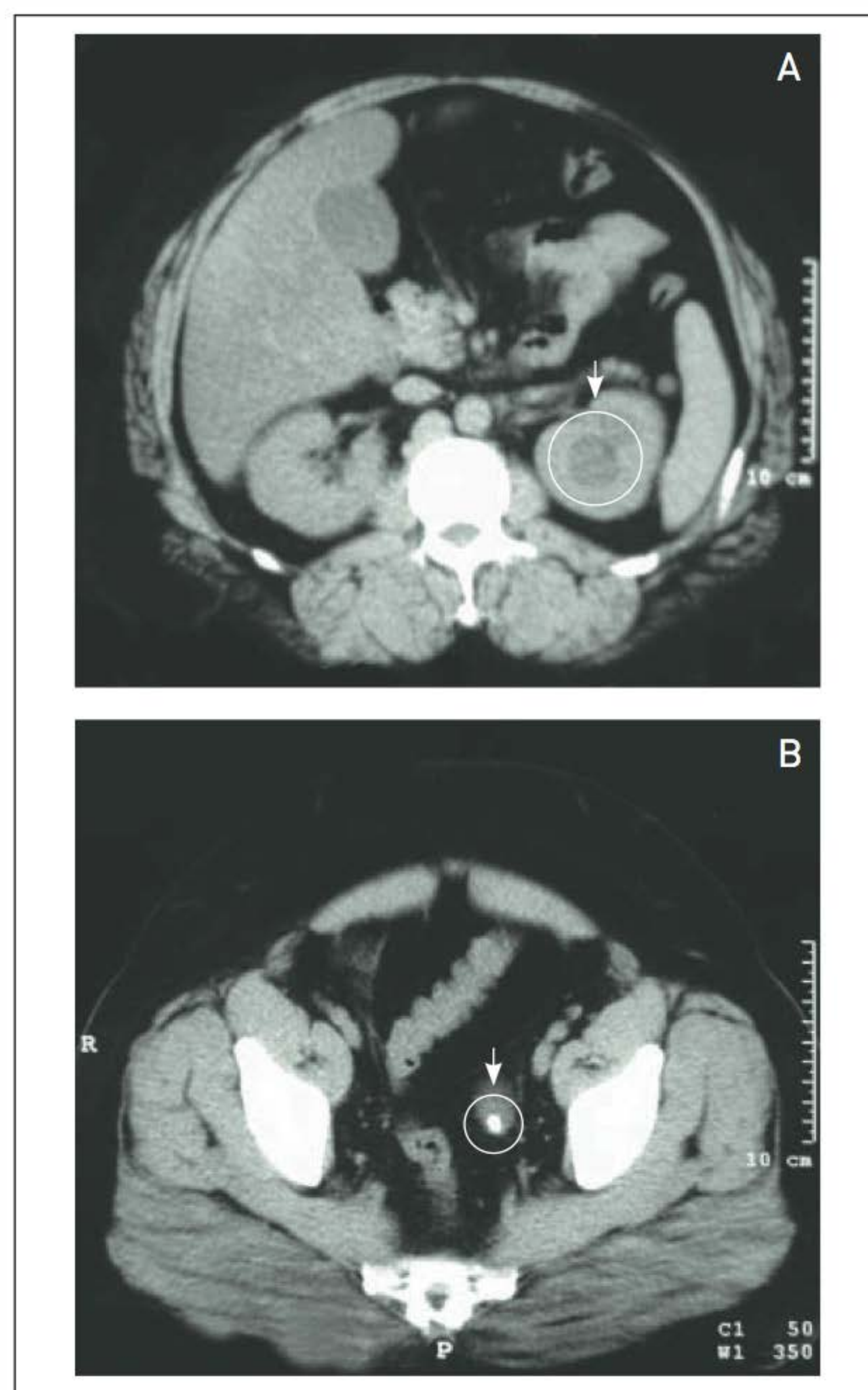


FIGURA 85.5

Tomografia computadorizada mostrando: (A) Obstrução do rim direito. (B) Cálculo no ureter.

TABELA 85.1 Avaliação laboratorial de pacientes com litíase recorrente

Material examinado	Exame	Observações
• Sangue	Cálcio, ácido úrico, fósforo, creatinina, potássio, bicarbonato, PTHi, glicose	O bicarbonato pode ser dosado por meio de gasometria venosa
• Urina:		
Amostra isolada	Exame qualitativo de urina e urocultura; pH com jejum de 12 horas; cistina qualitativa	Medir o pH no potenciômetro, pois as fitas reagentes são pouco acuradas
Amostra de 24 horas	Cálcio, ácido úrico, citrato, sódio, oxalato, magnésio, fosfato, creatinina e medição de volume	Dosar em duas amostras de urina, em dias não consecutivos
• Exames especiais	Densitometria óssea de coluna lombar (L1-L4) e fêmur proximal (pacientes hipercalcêmicos), análise cristalográfica do cálculo urinário; teste de acidificação urinária se o pH for $\geq 5,5$	Podem ser solicitados dependendo do quadro clínico e da disponibilidade do exame
• Exames de imagem	Ultrassonografia; raio X simples de abdome (se possível com preparo intestinal)	Tomografia helicoidal em situações especiais, especialmente em pacientes com suspeita de cálculo ureteral

TABELA 85.2 Critérios diagnósticos para pacientes adultos com litíase renal

Alteração metabólica	Critério diagnóstico	Observações
Hipercalcúria idiopática	Em urina de 24 horas <ul style="list-style-type: none">• > 250 mg para mulheres• > 300 mg para homens• > 4 mg/kg de peso para ambos os sexos	Na vigência de normocalcemia, a densitometria óssea pode evidenciar redução da DMO com osteopenia em L1-L4 e, menos comumente, também no fêmur proximal
Hiperexcreção de ácido úrico	Em urina de 24 horas <ul style="list-style-type: none">• > 750 mg para mulheres• > 800 mg para homens	
Hiperoxalúria	• > 40 a 100 mg em urina de 24 horas	> 100 mg/24 h na hiperoxalúria primária
Hipocitratúria	• < 320 mg em urina de 24 horas	Isolada ou associada a outras alterações metabólicas
Cistinúria	• Em amostra de urina: qualitativo = positivo <ul style="list-style-type: none">• > 200 mg/ 24 h (método colorimétrico) ou• > 1.000 $\mu\text{mol/L/24 h}$ (HPLC)	Se o exame qualitativo for positivo, quantificar na urina de 24 horas
Acidose tubular renal (ATR) distal	• pH urinário em jejum > 5,5 na vigência de acidose metabólica sistêmica (bicarbonato < 20 mEq/L)	Teste com cloreto de amônio oral ou teste do furosemida e fludocortisona para induzir acidose nos casos de ATR incompleta

HPLC, cromatografia líquida de alto desempenho (do inglês *high performance liquid chromatography*).

■ Litíase urinária recorrente

O tratamento do cálculo no rim ou no trato urinário envolve, muitas vezes, manejo clínico e cirúrgico associados. Em geral, obstrução grave ou prolongada, infecção, sangramento excessivo e/ou dor intratável são indicações para procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos de urgência. O uso da litotripsia extracorpórea, um dos métodos de tratamento mais comumente utilizados atualmente, é eletivo, mas o manejo urológico deve ser individualizado

conforme a intensidade e a duração da dor, a obstrução, o tamanho e a posição do(s) cálculo(s) e a preferência do paciente.

As medidas gerais que devem ser realizadas por todos os pacientes portadores de nefrolitíase recorrente são as seguintes:^{3,17,18,23,24}

- Aumento da ingestão de líquidos (2 a 3 L/dia), sendo 50% na forma de água e sucos cítricos, sem açúcar. Chá e café

devem ser ingeridos com leite para ligação do oxalato livre. Deve-se evitar refrigerantes à base de cola.

- Restrição de sal (3 a 4 g/dia).
- Diminuição da ingestão de proteínas de origem animal (carne vermelha ou branca, restritas a 140 a 160 g carne/dia).
- Adequação da ingestão de cálcio (800 a 1.000 mg/dia).
- Atividade física regular (no mínimo, três vezes por semana).
- Adequação de fatores ambientais, como calor excessivo e baixa umidade do ar.

No seguimento de uma grande coorte contemporânea durante quatro anos e em outros estudos posteriores,^{29,30} foi observado que uma dieta contendo mais de

1.000 mg de cálcio por dia diminui o risco de nefrolitíase sintomática em relação à dieta restrita em cálcio (400 mg/dia). Igualmente, uma dieta com redução de proteína animal (40 a 50 g de proteína), redução de sal (3 a 4 g/dia) e rica em fibras e produtos de origem vegetal reduz a uricosúria e a calciúria, principalmente no subgrupo de pacientes com hipercalcúria idiopática e hipercalcúria associada à hiperuricosúria.

Caso as medidas anteriormente citadas não sejam efetivas, indica-se o tratamento farmacológico específico para o distúrbio identificado,^{1,3,17,18,20-24} conforme discriminado na Tabela 85.3. A Tabela 85.4 apresenta as drogas e as respectivas doses comumente utilizadas no tratamento de pacientes com nefrolitíase com suas preparações comerciais disponíveis.

TABELA 85.3 Tratamento de pacientes com litíase renal

Alteração metabólica	Tratamento	Observações
Hipercalcúria idiopática	<ul style="list-style-type: none">• Dieta restrita de sal e proteína animal• Diuréticos tiazídicos ou indapamida• Citrato de potássio, citrato de magnésio ou ambos associados	<ul style="list-style-type: none">• Iniciar com doses baixas de hidroclorotiazida (com ou sem amilorida) ou clortalidona, ou indapamida• Pode-se associar uso de álcali (citrato potássio ou magnésio)• Dieta normocálcica
Nefrolitíase calcária associada à doença óssea	Citrato de potássio combinado a tiazídico Efeito: aumento da atividade osteoblástica com formação óssea (produção de osteocalcina)	<ul style="list-style-type: none">• A associação de tiazídico e calcitriol proporciona balanço positivo de cálcio sem hipercalcúria (ainda em estudo)• Os bifosfonados apresentam efeito antirreabsortivo ósseo na osteoporose, mas sem comprovação em litíasicos (p. ex., alendronato)
Hiperparatireoidismo primário	<ul style="list-style-type: none">• Paratireoidectomia	–
Hiperuricosúria (litíase do ácido úrico)	<ul style="list-style-type: none">• Dieta restrita em purinas• Alopurinol (100-300 mg/dia)• Alcalinização da urina: citrato de potássio (pH urinário entre 6 e 7)	<ul style="list-style-type: none">• Uma alternativa para o citrato de potássio é o bicarbonato de sódio (monitorar a calciúria)• Dose inicial do álcali: 30-40 mEq/dia
Hiperoxalúria entérica	<ul style="list-style-type: none">• Citrato de potássio	<ul style="list-style-type: none">• Dieta rica em cálcio; evitar espinafre, beterraba, soja, nozes, chocolate, queijo tofu
Hiperoxalúria primária tipo I	<ul style="list-style-type: none">• Piridoxina (100-200 mg/dia)	<ul style="list-style-type: none">• No tipo II, há a resposta à piridoxina
Hipocitratúria	<ul style="list-style-type: none">• Citrato de potássio ou magnésio	<ul style="list-style-type: none">• Dieta rica em frutas e vegetais• Dose inicial: 30-60 mEq/dia
Cistinúria	<ul style="list-style-type: none">• Dieta• Citrato de potássio• D-penicilamina (Cuprimine®)• Tiopronin (Thiola®)• Glutamina	<ul style="list-style-type: none">• Hidratação vigorosa com ingestão hídrica de 3 a 4 L/dia• Alcalinização da urina com pH > 7
Acidose tubular renal distal	<ul style="list-style-type: none">• Citrato de potássio	<ul style="list-style-type: none">• Alternativa: citrato de sódio ou bicarbonato de sódio• Tiazídico se houver hipercalcúria
Litíase por infecção (estruvita)	<ul style="list-style-type: none">• Antibiótico terapêutico e profilático• Ácido aceto-hidroxiâmico	<ul style="list-style-type: none">• Remoção cirúrgica dos cálculos, objetivando esvaziamento (manejo urológico difícil)• Tratar distúrbio associado

TABELA 85.4 Fármacos mais administrados para pacientes com litíase renal		
Fármaco	Nome comercial e apresentação	Posologia
Hidroclorotiazida	Clorana® – comp. 25 e 50 mg	25-50 mg, VO, dia; 25 mg, VO, 2x/dia
	Diuretic® – comp. 25 e 50 mg	
	Drenol® – comp. 50 mg	
	Hidrarin® – comp. 50 mg	
	Hidroclorotiazida® – comp. 25 e 50 mg	
Hidroclorotiazida associada à amilorida	Amiretic® – comp. 25/2,5 e 50/5 mg	25/2,5 a 50/5 mg, VO, dia; 25/2,5 mg, VO, 2x/dia
	Moduretic® – comp. 25/2,5 e 50/5 mg	
	Cloridrato de amilorida® + hidroclorotiazida®	
Indapamida	Indapamida® – comp. 2,5 mg	1,2-2,5 mg, VO, dia
	Natrilix® – comp. 2,5 mg	
Clortalidona	Clordilon® – comp. 25 e 50 mg	25-50 mg, VO, dia
	Diureflux® – comp. 25, 50 e 100 mg	
	Higroton® – comp. 25 e 50 mg	
Citrato de potássio	Litocit® – comp. 5 e 10 mEq	1-2 mEq/kg/dia, divididos em 2-3 doses
	Citrolit® – comp. 540 mg (5 mEq)	
Bicarbonato de sódio	Bicarbonato de sódio – Fr. com 100 g de pó	1-2 mEq/kg/dia, divididos em 3-4 doses
Alopurinol	Alopurinol – comp. 300mg	100-300 mg, VO, dia
	Lopurax – comp. 100mg	
	Uricemil – comp. 100 e 300mg	
	Zyloric – comp. 100 e 300mg	
Piridoxina (vitamina B ₆)	Fonto-VIT B ₆ ® – comp. 40 mg	50-100 mg, VO, 2x/dia
	Neuri B ₆ ® – comp. 40 mg	
	Seis-B 100 mg – comp. 100 mg	
D-penicilamina	Cuprimine® – cáps. 250 mg	1-3 g/dia, em 3 doses
Tiopronina	Thiola® – cáps. 100 mg	300-1.500 mg/dia, divididos em 3 doses
Ácido aceto-hidroxiâmico	Indisponível no Brasil	10-15 mg/kg/dia, divididos em 3-4 doses

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente apresenta diversos fatores de risco para o desenvolvimento de litíase renal, como os dietéticos e metabólicos citados. Essa é a razão da recorrência dos cálculos frequentes nos pacientes que não realizam uma avaliação metabólica diagnóstica e se mantêm sem nenhum tipo de tratamento profilático. Mais de 50% dos pacientes com cálculo renal apresentarão recorrência nos próximos 10 anos se não fizerem investigação e tratamento.⁷

No caso desse paciente, três fatores são evidentes: o volume urinário reduzido, a elevada ingestão de proteína animal e as condições associadas à resistência à insulina. Esses fatores de risco aumentam a formação e a recorrência de cálculos urinários. Um dos aspectos da fisiopatologia da formação dos cálculos é a supersaturação urinária que está diretamente relacionada ao volume de urina eliminado. A dieta hiperproteica também está associada ao risco de litíase por aumento

da excreção de ácido úrico, cálcio e diminuição do pH urinário.

A resistência à insulina está associada à redução da amoniagênese e à redução da excreção de amônio urinário, resultando em pH urinário ácido e precipitação de ácido úrico e cálculos mistos de urato e oxalato de cálcio.⁸ Portanto, esse paciente deve realizar uma investigação metabólica extensa e tratar as alterações laboratoriais encontradas.

A dieta é um significativo fator de risco nos pacientes com litíase renal. O volume de líquidos que deve ser ingerido é de aproximadamente 3 L por dia para a produção de, pelo menos, 2 L de urina em 24 horas. Essa diluição altera a físico-química da urina, reduz a supersaturação urinária, a nucleação homogênea e heterogênea, podendo diminuir a formação de cálculos em 40 a 50% em cinco anos.⁹

Dietas hiperproteicas estão associadas a uma maior chance de formação de cálculos renais, pois aumentam a excreção de cálcio e de ácido úrico urinários. Além

disso, reduzem o pH urinário, permitindo a cristalização de ácido úrico. No núcleo formado por ácido úrico, agregam-se outros cristais, como oxalato e/ou fosfato de cálcio, por meio do mecanismo de epitaxia, produzindo cálculos mistos de urato e sais de cálcio. Esse mecanismo é particularmente importante em pacientes que ingerem grande quantidade de proteína de origem animal (carne vermelha e branca, embutidos) com alto conteúdo de radicais sulfatados, causando um estado de acidose metabólica crônica de grau leve.^{1,3} O caso desse paciente ilustra bem essa situação, que é muito frequente no Brasil.

REFERÊNCIAS

- Schor N, Santos DR, Ajzen H, Ramos OL. Litíase renal: estudo metabólico e tratamento clínico. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1983;29(1/2):21-5.
- Tiselius HG. Medical evaluation of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):1031-50.
- Schor N, Heilberg IP. Litíase renal. In: Ajzen H, Schor N, editores. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar UNIFESP/EPM: nefrologia*. Manole: São Paulo; 2002. p. 99-118.
- Veronese FV, Giugliani MC, Barros EG, Mariano M. Experiência brasileira em litíase renal. Rio Grande do Sul. In: Schor N, Heilberg IP, editores. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 323-31.
- Low RK, Stoller ML. Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. *J Urol*. 1997;158(6):2062-4.
- Bhuskute NM, Yap WW, Wah TM. A retrospective evaluation of Randall's plaque theory of nephrolithiasis with CT attenuation values. *Eur J Radiol*. 2009;72(3):470-2.
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*. 1937;105(6):1009-27.
- Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluran-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3155-66.
- Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet*. 2001;358(9282):651-6.
- Korkes F, Gomes SA, Heilberg IP. Diagnóstico e tratamento de litíase ureteral. *J Bras Nefrol*. 2009;31(1):55-61.
- Moe OW, Pearle MS, Sakhae K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int*. 2011;79(4):385-92.
- Hübner WA, Irby P, Stoller ML. Natural history and current concepts for the treatment of small ureteral calculi. *Eur Urol*. 1993;24(2):172-6.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol*. 2007;52(6):1610-31.
- Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5 year randomized prospective study. *J Urol*. 1996;155(3):839-43.
- Sakhae K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011;79(4):393-403.
- Johri N, Cooper B, Robertson W, Choong S, Rickards D, Unwin R. An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(3):c159-71.
- Borghi L, Meschi T, Schianchi T, Allegri F, Guerra A, Maggiori U, et al. Medical treatment of nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):1051-64.
- Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. *Curr Opin Urol*. 2003;13(3):229-33.
- Sakhae K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2009;75(6):585-95.
- Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk of uric acid stones. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2026-33.
- Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Fred RW. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int*. 2006;69(4):691-8.
- Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int*. 2007;72(1):100-7.
- Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346(2):77-84.
- Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. Meta-Analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol*. 1999;13(9):679-85.

Tubulopatias

Ita Pfeferman Heilberg

Mirian A. Boim

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 7 meses e 15 dias de idade, branco, referendado à consulta devido à irritabilidade, febre, diurese abundante e má evolução ponderal. A gestação cursou com polidrâmnio desde o 4º mês e necessitou de cinco amniocenteses. Nasceu de parto cesáreo, com idade gestacional de 32 semanas, devido a sofrimento fetal, com peso de 1.090 g.

Ao ser admitido no serviço médico o paciente apresentava-se desnutrido, desidratado, com distensão abdominal, peso de 5.450 g, comprimento de 60 cm, perímetro cefálico de 42 cm, pressão arterial de 80/40 mmHg, fácies sugestiva (face com forma triangular, olhos grandes e orelha de abano).

O exame bioquímico revelou níveis elevados de renina e aldosterona; potássio sérico de 2 mEq/L; bicarbonato de 18,2 mEq/L; pH urinário de 8,0; fração de excreção de sódio (FENa) de 1,09 mL/dL do filtrado glomerular (FG); fração de excreção de potássio (FEK) de 29,9 mL/dL FG; fração de excreção de claro (FECl) de 3,0 mL/dL FG. A ultrassonografia mostrou a presença de nefrocalcinose.¹

DEFINIÇÃO

As tubulopatias hereditárias são entidades raras e difíceis de se diagnosticar devido ao grande número de alterações eletrolíticas. As alterações genéticas incluem mutações em diversos genes que codificam as proteínas dos diferentes transportadores tubulares. As condições de mutações monogênicas são raras, mas algumas doenças podem envolver alterações genéticas complexas com a participação de diferentes polimorfismos em diversos genes que contribuem para o fenótipo da doença.²⁻⁵

Neste capítulo, serão abordados os distúrbios genéticos que resultam em alterações no transporte tubular de sódio, potássio, fósforo, cálcio e magnésio e como esses distúrbios se apresentam fenotipicamente; assim, o defeito genético será discutido a partir das manifestações clínicas mais relevantes, incluindo as que cursam com hipo ou hipercaliemia (Tab. 86.1), hipofosfatemia (Tab. 86.2), hipo ou hipercalcemia (Tab. 86.3) e hipomagnesemia (Tab. 86.4).

EPIDEMIOLOGIA

Em 1962, Frederic Bartter publicou seu trabalho descrevendo dois pacientes com alcalose metabólica hipocalêmica, hiperaldosteronismo, pressão normal e hiperplasia do aparelho justaglomerular.⁴ Em 1966, Gitelman e colaboradores descreveram uma doença familiar caracterizada por hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocalciúria, alcalose metabólica e hiperaldosteronismo hiper-reninêmico.⁵ Mais estudos mostraram que a síndrome de Gitelman era causada por mutações nos genes que codificavam os transportes nos canais de NaCl e magnésio nos segmentos corticais do néfron distal sensíveis a tiazídicos.

A prevalência estimada da síndrome de Gitelman é de 25 casos por milhão de habitantes, enquanto a prevalência de sujeitos heterozigóticos é de ~ 1% na população branca.⁵

ETIOLOGIA

As síndromes tubulares, em especial a de Gitelman e Bartter, são distúrbios genéticos induzidos por mutações em genes que codificam os transportadores dos canais de Na, Cl, Ca e Mg na membrana apical das células corticais dos túbulos renais.^{2,4,5}

PATOGÊNESE

O manuseio tubular de sódio, potássio, cálcio, magnésio e cloro depende de uma adequada atividade molecular em porções específicas de diferentes segmentos dos túbulos renais, em particular: túbulos proximais, alça ascendente espessa de Henle e segmentos distais. Mutações em diferentes genes provocam síndromes associadas a alterações eletrolíticas e acidobásicas com diferentes fenótipos. A patogênese dessas síndromes será mais bem descrita adiante.³⁻⁵

SINAIS E SINTOMAS

Muitos pacientes com síndromes tubulares renais podem ser assintomáticos, mas é frequente a presença de diferentes sinais dependendo do tipo de alteração genética. Por exemplo, na síndrome de Bartter antenatal, podem-se observar:

- Polidrâmio entre 24 e 36 semanas de gestação
- No líquido amniótico: sódio, potássio e prostaglandinas normais
- Cloro elevado no líquido amniótico
- Prematuridade

No paciente adulto, pode-se observar fraqueza, além de:

- Alcalose metabólica
- Hipocaliemia
- Hipotensão
- Parestesias

DIAGNÓSTICO/TRATAMENTO

As diferentes síndromes tubulares apresentam uma variedade de achados clínicos com diagnósticos laboratoriais e tratamentos específicos. Por exemplo, na síndrome de Gitelman, é observada, nos adultos jovens com desenvolvimento normal, uma redução da capacidade de trabalho. Muitos apresentam hipotensão arterial, fraqueza, parestesias e paralisia hipocalêmica. Como são inúmeras as doenças tubulares renais, as características clínicas, o

diagnóstico, a patogênese e o tratamento das principais serão apresentados, com mais detalhes, a seguir.

DISTÚRBIOS NO TRANSPORTE DE SÓDIO E DE POTÁSSIO

■ Hipocaliemia com alcalose metabólica

Síndrome de Liddle

Definição

A síndrome de Liddle é definida como um raro distúrbio autossômico dominante caracterizado por um defeito primário na reabsorção de Na⁺ pelos ductos coletores.² A Figura 86.1 sumariza as principais vias de transporte do ducto coletor, destacando-se que a reabsorção de sódio, nessa região, ocorre primariamente através do canal epitelial de Na⁺ (ENaC).

Etiologia

Essa síndrome ocorre por mutações nos genes que codificam as subunidades β e γ do canal ENaC, resultando na hiperatividade do canal e, portanto, na excessiva reabsorção de Na⁺ no ducto coletor, criando um gradiente elétrico negativo no lúmen tubular, o que leva as células principais a secretar K⁺, e as células intercaladas, através da bomba de prótons, a secretar H⁺.

Sinais e sintomas/diagnóstico

A história familiar de pacientes com hipertensão em idade jovem e hipocaliemia sugere a síndrome de Liddle. Complicações cardiovasculares e cerebrovasculares pela hipertensão são comuns e frequentes causas de morte em pacientes não diagnosticados e não tratados. Os diagnósticos diferenciais incluem hiperplasia congênita de suprarrenal, resistência familiar ao cortisol, tumor de suprarrenal e síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide.

O fenótipo dessa doença se caracteriza por alcalose metabólica, hipocaliemia e hipertensão. Ocorre em pacientes jovens, e a hipocaliemia pode não estar presente na apresentação. A retenção de Na⁺ leva a uma expansão de volume, que inibe a secreção de renina e a secreção de aldosterona e promove hipertensão arterial sistêmica, caracterizando-se por uma rara forma de hipertensão com renina baixa.³

Patogênese

O desenvolvimento de alcalose metabólica, hipocaliemia e hipertensão, típico dessa doença, pode simular um estado de pseudo-hiperaldosteronismo, pois o paciente tem hiporreninemia e baixas taxas de secreção de aldosterona, não respondendo, portanto, à espironolactona.

TABELA 86.1 Doenças genéticas associadas à hipocaliemia ou à hipercalemia

Doença (herança genética)	Moléculas envolvidas	Fenótipo
Liddle (AD)	ENaC	Alcalose metabólica e hipertensão
Bartter tipo I (AR)	NKCC2	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipercalciúria, hipomagnesemia nefrocalcinose
Bartter tipo II (AR)	ROMK (Kir1.1)	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipercalciúria, hipomagnesemia nefrocalcinose
Bartter tipo III – forma clássica (AR)	ClC-Kb	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipoclorêmica, hipercalciúria, hipomagnesemia nefrocalcinose
Bartter tipo IV (AR) Forma antenatal	Barttin ou Bartina	Alcalose metabólica hipocaliêmica, – e surdez neurossensorial, nefrocalcinose
Bartter tipo V (AD) (Bartter-like)	CaSR	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipocalcemia, hipercalciúria
ATR tipo I (AD)	AE1	pH alcalino associado à acidose metabólica hiperclorêmica e hipocaliêmica, nefrocalcinose
ATR tipo I (AR)	H-ATPase $\beta 1/\alpha 4$	pH alcalino associado à acidose metabólica hiperclorêmica e hipocaliêmica, nefrocalcinose
ATR tipo II (AD)	NHE3	Acidose metabólica, hiperclorêmica e hipocaliêmica, retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia
ATR tipo III (AR)	Anidrase carbônica II	Osteopetrose, calcificação cerebral e retardo mental
Pseudo-hipoaldosteronismo I (AR)	ENaC $\alpha/\beta/\delta$	Perda de sal, desidratação, acidose metabólica, hipercalemia e hipotensão
ATR tipo IV (AD)	WNK1	Acidose metabólica hipercaleêmica, com acidificação urinária normal
Pseudo-hipoaldosteronismo II (Síndrome de Gordon)	WNK4	Hipertensão com renina baixa, acidose metabólica hiperclorêmica e hipercaleêmica

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

Tratamento

O tratamento baseia-se na administração de diuréticos poupadores de K⁺, que fecham diretamente os canais de Na⁺, como a amilorida e o triantereno, associados à restrição de sal na dieta, para normalizar a pressão, reverter a perda urinária de K⁺ e a hipocaliemia.

Síndrome de Bartter

Definição/patogênese

A síndrome de Bartter é uma tubulopatia caracterizada pela redução do transporte de sódio e cloro na porção ascendente espessa da alça de Henle. Conforme esquematizado na Figura 86.2, a reabsorção de sódio e cloro nessa região é feita através do cotransportador Na/K/2Cl (NKCC2), inibido pelos diuréticos de alça. O cloro reabsorvido via NKCC2 é transferido para o interstício através de canais para cloro (ClC-Kb) presentes na membrana basolateral da célula tubular. Um aspecto desse mecanismo de reabsorção é que parte do potássio reabsorvido é devolvido para o lúmen através de canais

específicos para potássio (ROMK ou Kir1.1), o que torna a luz tubular positiva em relação à célula, sendo esse mecanismo essencial para a reabsorção passiva de cátions, principalmente Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ por via paracelular, por simples repulsão de cargas.

Classificação

Esse mecanismo explica uma das características da síndrome de Bartter, que é a hipercalciúria. Mutações em qualquer um desses transportadores resultam em manifestações típicas da síndrome de Bartter, que pode ser classificada em cinco tipos, dependendo da molécula afetada:

- **Bartter tipo I** – mutações no cotransportador Na/K/2Cl.
- **Bartter tipo II** – mutações no canal ROMK, responsável pela recirculação de K⁺.
- **Bartter tipo III ou Bartter clássica** – mutações nos canais de cloreto (ClC-Kb).
- **Bartter tipo IV ou Bartter antenatal** – também denominada síndrome da hiperprostaglandina E, com

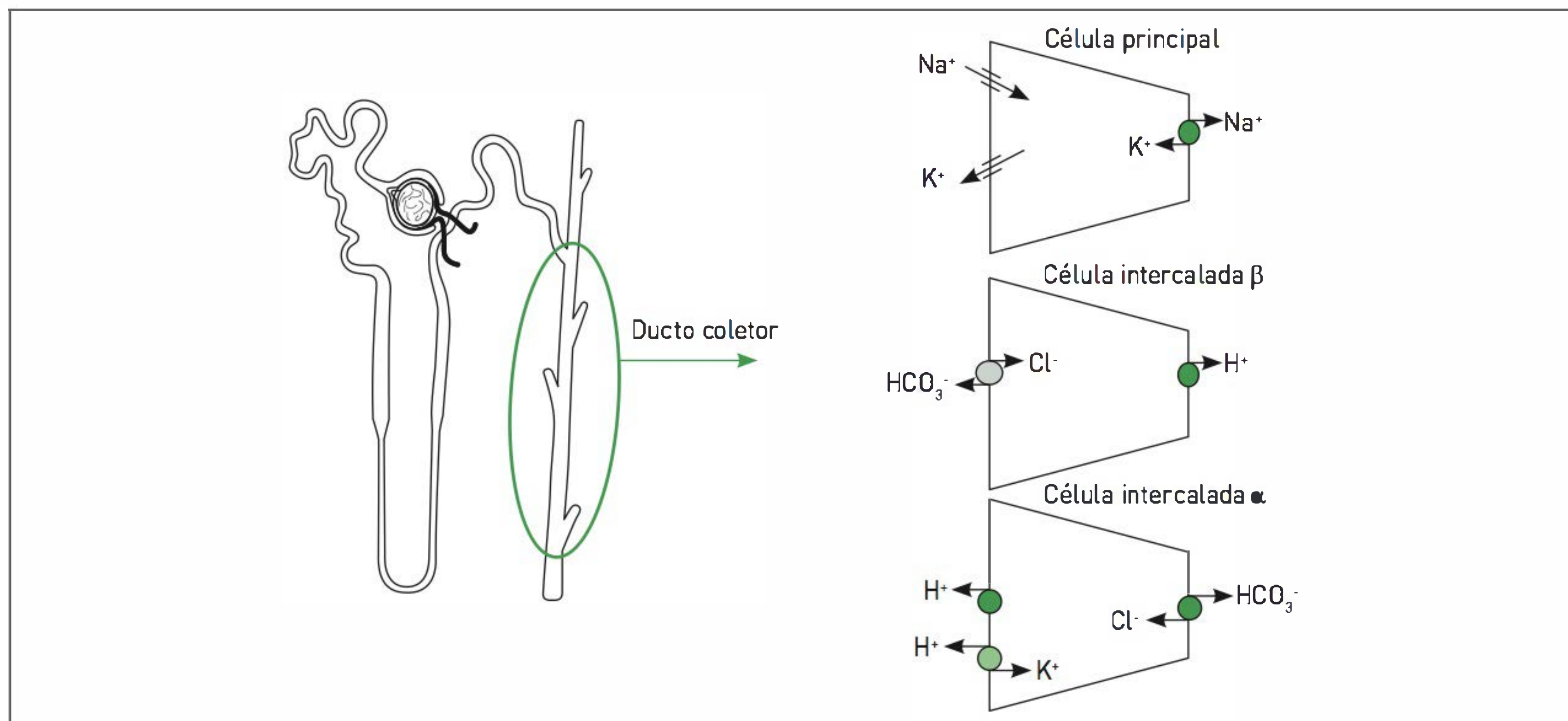


FIGURA 65.1

Principais mecanismos de transporte do ducto coletor.

mutações na bartina (Barttin), que atua como uma subunidade β dos canais de cloro $\text{CLC-K}\alpha$ e $\text{CLC-K}\beta$ (3).

- **Bartter tipo V** – pacientes com doença familiar hipocalcêmica com hipercalcúria podem apresentar o fenótipo de Bartter, também chamado de Bartter-like.

A redução no transporte tubular na alça ascendente resulta em aumento na carga de sódio e cloro que atinge as porções mais distais do néfron. O aumento de fluido no ducto coletor aumenta a secreção de potássio e hidrogênio, resultando em alcalose metabólica hipocalêmica. Por outro lado, o prejudicado transporte de sódio e cloro na porção espessa da alça de Henle causa um déficit na recirculação do potássio célula-lúmen e, conseqüentemente, na redução do gradiente elétrico lúmen positivo, que normalmente direciona a reabsorção paracelular de cálcio e magnésio, levando a um aumento na excreção urinária desses cátions.

Sinais e sintomas/diagnóstico

O paciente apresenta polidipsia e poliúria. A pressão arterial é normal ou baixa, apesar de um aumento da atividade da renina plasmática, porque há aumento da resistência vascular ao efeito pressórico da angiotensina.⁵

Bartter tipo IV ou antenatal é a forma mais grave, cursando com polidrâmnio, devido à excessiva poliúria intraútero, prematuridade e surdez neurosensorial. No período perinatal, há febre, vômitos, diarreia, marcada hipercalcúria e nefrocalcinose, podendo evoluir para falência renal.²

A hipercalcúria é uma característica secundária da síndrome de Bartter. O fenótipo é semelhante ao da administração crônica de diuréticos de alça, tipo furosemida.

A síndrome de Bartter clássica (tipo III) geralmente aparece na infância e frequentemente está associada a retardo mental ou a retardo do crescimento. Há alcalose metabólica hipocalêmica, hipoclorêmica, e o magnésio geralmente encontra-se normal ou discretamente reduzido. Por razões não bem esclarecidas, há aumento da produção e da excreção urinária de prostaglandinas. Por outro lado, a conseqüente perda de sal e água na urina resulta em ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A atividade da renina está aumentada, e, no exame anatomopatológico, a hiperplasia do aparelho justaglomerular é um achado típico.

Tratamento

Como o defeito tubular não pode ser corrigido, o tratamento baseia-se em minimizar os efeitos secundários do aumento de prostaglandina e aldosterona. A indometacina tem mostrado bons resultados. Diuréticos poupadores de K^+ , como espironolactona e amilorida, devem ser associados em doses que podem chegar até 300 mg e 40 mg ao dia respectivamente. A suplementação com cloreto de potássio faz-se necessária.⁵

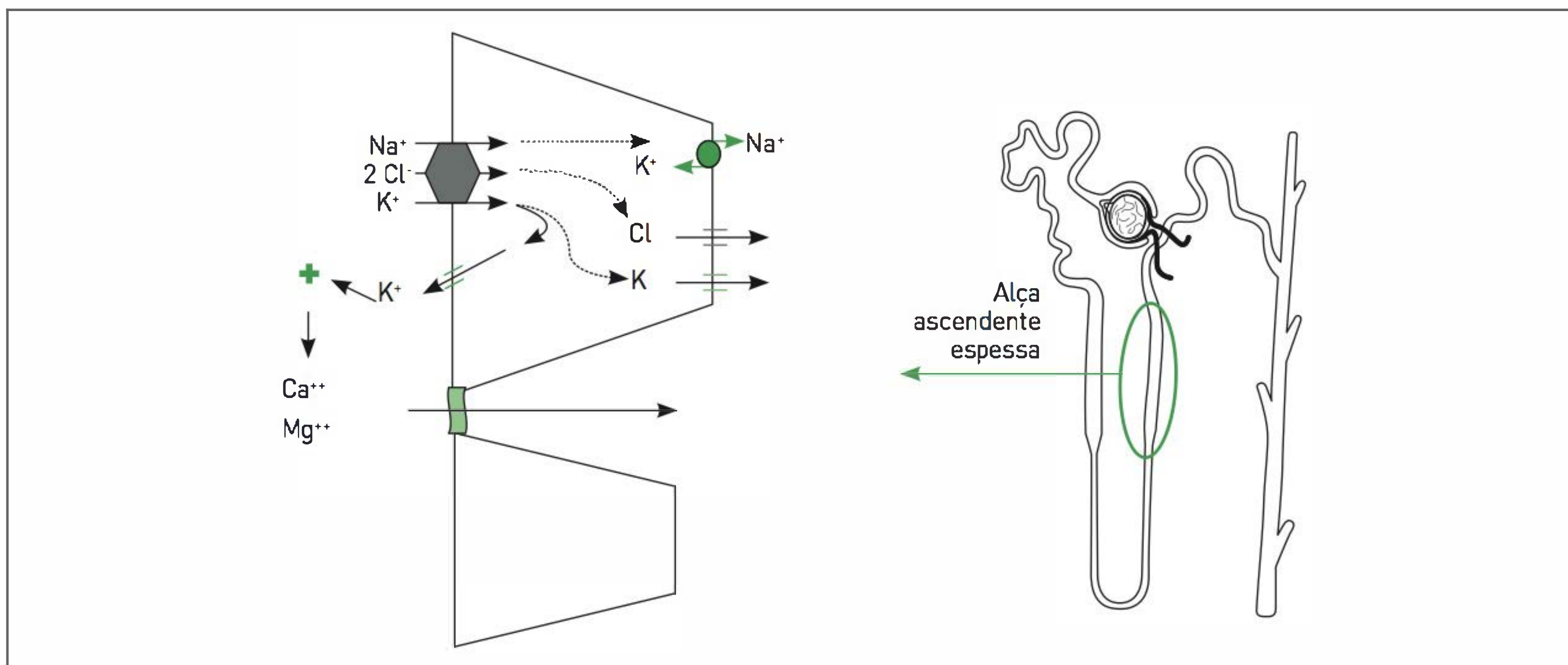


FIGURA 86.2

Principais mecanismos de transporte na porção espessa da alça ascendente de Henle.

Síndrome de Gitelman

Definição

A síndrome de Gitelman, ou variante hipocalciúrica hipomagnesêmica da síndrome de Bartter, considerada como uma forma mais branda, é uma tubulopatia causada por mutações no gene que codifica o cotransportador sódio-cloro, sensível aos diuréticos tiazídicos localizado no túbulo distal.⁶

Sinais e sintomas/diagnóstico

Geralmente aparece na infância tardia (após os 6 anos) ou até na fase adulta. Caracteriza-se por alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesêmica e hipocalciúrica. O paciente pode apresentar poliúria, polidipsia, desidratação, hipotensão e, em alguns casos, vômitos. A inibição do cotransportador sódio-cloro no túbulo distal resulta na redução da reabsorção desses íons. Semelhante à síndrome de Bartter, o aumento da demanda de sódio para o ducto coletor resulta em maior secreção de potássio; além disso, o aumento na produção de aldosterona, como resultado da depleção de volume via sistema renina-angiotensina, provoca um aumento adicional da secreção de potássio e também de hidrogênio no ducto coletor (Fig. 86.1), resultando em alcalose metabólica hipocalêmica. Como essa é uma forma mais branda de tubulopatia, essas alterações não são suficientes para estimular a produção sistêmica e renal de prostaglandinas e, portanto, a excreção urinária de prostaglandinas mantém-se normal.

Patogênese

A inibição do cotransportador Na/Cl estimula a reabsorção de cálcio por um mecanismo semelhante ao efeito do tiazídico, resultando em hipocalciúria. Esse mecanismo

ainda não está totalmente elucidado, mas parece que o decréscimo da reabsorção de Na⁺ no túbulo distal estimula o trocador Na/Ca na membrana basolateral, com consequente aumento da reabsorção de cálcio na membrana apical. Além disso, o decréscimo na concentração de Cl⁻ intracelular aumenta a polaridade da membrana apical, estimulando também a reabsorção de cálcio através de canais de cálcio. Mais recentemente, foi demonstrado que a hipocalciúria também é decorrente da contração de volume extracelular e consequente aumento do transporte de cálcio no túbulo proximal.⁷ A hipomagnesemia provavelmente seja consequência de redução na reabsorção de magnésio no túbulo distal, o qual é equipado com canais para Mg⁺⁺, que se encontram reduzidos, tanto na síndrome de Gitelman quanto na vigência de uso de diuréticos tiazídicos.⁶

Tratamento

O tratamento da síndrome de Gitelman consiste em minimizar a hipomagnesemia com reposição de cloreto de magnésio. O estado acidobásico e a excreção de cálcio tendem a normalizar. Para a correção da hipocaliemia, devem ser administrados sais de potássio ou ainda diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona e amilorida.

■ Hipocaliemia com acidose metabólica

Acidose tubular renal distal (tipo I)

Definição

É uma doença caracterizada pela incapacidade do néfron distal de secretar íons hidrogênio na urina (Fig. 86.1).

Etiologia/classificação

A acidose tubular renal (ATR) distal pode ser um distúrbio primário ou secundário. A ATR distal secundária pode ocorrer nas doenças autoimunes, mais frequentemente em mulheres acima dos 40 anos, acompanhando quadros de síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doenças autoimunes hepáticas ou tireoidianas. Pode também ser ocasionada por drogas como anfotericina B, foscarnet, metilicina, ciclosporina, lítio, amilorida, trimetoprima e abuso de analgésicos.⁸

Patogênese

Nas células intercaladas tipo α do ducto coletor, a disfunção pode estar na bomba H^+ ATPase, que secreta prótons, ou no trocador de ânions Cl^-/HCO_3^- , também chamado de AE1 (anion exchanger 1), presente na membrana basolateral. A forma primária familiar pode ser de herança autossômica dominante com mutações no gene que codifica o trocador Cl^-/HCO_3^- (AE1) ou de herança autossômica recessiva com mutações nos genes que codificam respectivamente as subunidades $\beta 1$ e $\alpha 4$ da H^+ ATPase.⁹

Sinais e sintomas

A ATR distal, em sua forma clássica, é caracterizada pela presença de um pH inapropriadamente alcalino mediante um quadro de acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica. Clinicamente, em alguns casos, a ATR tipo I pode se associar a déficit de crescimento, osteomalacia ou raquitismo, fraqueza muscular, perda auditiva neurosensorial e progressiva falência renal.¹⁰ A associação com nefrocalcinose ou nefrolitíase é mais frequente, devido à

presença de hipercalcúria e hipocitratúria.¹¹ A ATR distal pode se apresentar de forma incompleta, sem acidemia espontânea, onde o defeito na acidificação urinária só se torna evidente com teste provocativo de sobrecarga ácida, geralmente realizado com sobrecarga de cloreto de amônio.¹²

Tratamento

O tratamento baseia-se na alcalinização por meio de reposição de bicarbonato de sódio ou citrato de sódio ou potássio, 1 a 2 mEq/kg/dia para adultos e 4 a 8 mEq/kg/dia para crianças. Dá-se preferência ao uso de citrato de potássio, pois, assim, a hipocaliemia é também controlada.⁸

Acidose tubular renal proximal (tipo II)

Definição

A acidose tubular renal proximal é caracterizada pela incapacidade do túbulo proximal de reabsorver HCO_3^- . Da mesma maneira que a ATR distal, existe a forma primária e a secundária.

Etiologia/classificação/patogênese

A acidose tubular renal proximal primária pode estar associada a outros defeitos de reabsorção tubular proximal, como a síndrome de Fanconi (menor reabsorção de aminoácidos, glicose e fósforo). Um resumo dos principais mecanismos de transporte no túbulo proximal está representado na Figura 86.3.

As formas secundárias se associam ao uso de drogas (acetazolamida, tetraciclina vencida, aminoglicosídeos,

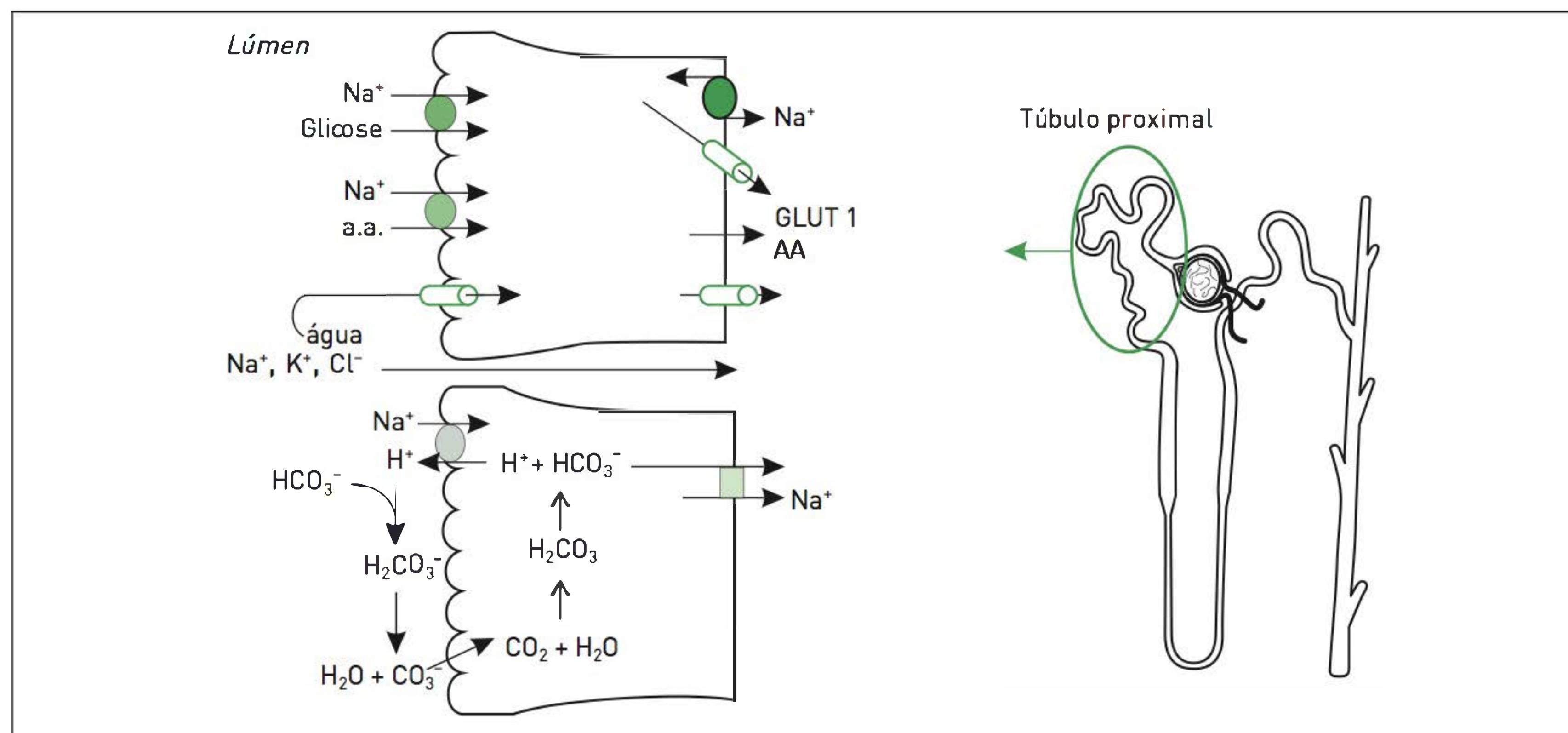


FIGURA 86.3

Principais mecanismos de transporte no túbulo proximal (a.c., anidrase carbônica).

ácido valproico, chumbo, cádmio e mercúrio) ou à presença de outras condições clínicas ou doenças renais ou sistêmicas, tais como deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo, doença medular cística, síndrome de Alport, amiloidose, transplante renal, etc.¹³ As formas primárias podem ter herança autossômica dominante provavelmente devido a uma alteração no trocador Na-H na membrana luminal molecularmente conhecido como NHE-3 (Na/H exchanger 3). A herança também pode ser autossômica recessiva, forma mais comum, com mutação no cotransportador Na-HCO₃ (NBC₁) na membrana basolateral. O distúrbio pode ocorrer também por uma mutação no gene codificador da anidrase carbônica.

Sinais e sintomas/diagnóstico

Clinicamente, há retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia. Mais raramente, na forma autossômica recessiva com alterações oculares, pode haver catarata, glaucoma, ceratopatia da córnea; defeitos dentários; retardo motor e da capacidade intelectual; além de hipotireoidismo e hiperamilasemia em alguns casos.¹³ O paciente apresenta acidose metabólica, hiperclorêmica e hipocalêmica, pois o aumento de fluxo de Na⁺ e fluido levam a um aumento da secreção de K⁺ no néfron distal, com consequente hipocaliemia.

O pH urinário é ácido, apesar do aumento da fração de excreção de HCO₃- acima de 15%,¹¹ porque há um reajuste no túbulo, que se torna capaz de reabsorver bicarbonato quando a acidose metabólica torna-se acentuada e a carga de bicarbonato a ser filtrada se reduz.

Tratamento

O tratamento baseia-se na reposição de bicarbonato, e, devido à grande importância do túbulo proximal na reabsorção de bicarbonato, doses maiores são necessárias, 10 a 15 mEq/kg/dia. O uso de citrato de potássio é bastante útil, com a vantagem de repor potássio também.¹⁴

Acidose tubular renal tipo III

A combinação das acidoses tubular proximal e distal, também denominada de acidose renal tipo III, é causada pelas mutações no gene que codifica a anidrase carbônica tipo II, levando à menor conversão de ácido carbônico para bicarbonato e vice-versa. Clinicamente, observa-se osteopetrose, calcificação cerebral e retardo mental.¹³

■ Hipercaliemia com acidose metabólica

Acidose tubular renal tipo IV

Definição

A ATR tipo IV é constituída de um grupo heterogêneo de entidades que cursam com acidose metabólica hiper-

calêmica, com acidificação urinária normal. Pode ser causada pela redução na excreção urinária de NH₄⁺, deficiência de aldosterona ou resistência à aldosterona (pseudo-hipoaldosteronismo). Acompanha vários estados hipercalêmicos, mas mais frequentemente é observada em estados de hipo ou pseudo-hipoaldosteronismo, que podem aparecer isoladamente ou no contexto de uma doença parenquimatosa renal. Nefrocalcinose ou nefrolitíase não são comuns.

Classificação

Pode ser primária, aparecendo transitoriamente na infância, também considerada uma variante do pseudo-hipoaldosteronismo tipo I, onde provavelmente há um distúrbio de maturação no número ou na função dos receptores de aldosterona.¹⁴ A forma secundária pode ser por deficiência de aldosterona na ausência de doença renal (Addison, hiperplasia congênita de suprarenal) ou devido a nefropatias que cursam com hipoaldosteronismo hiporreninêmico (nefropatia diabética, lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia do HIV, glomerulonefrites agudas). A ATR tipo IV secundária também pode ser induzida por drogas (inibidores da enzima conversora da angiotensina, heparina, inibidores da ciclooxigenase, diuréticos poupadores de potássio, trimetoprima, pentamidina, ciclosporina, digitálicos, bloqueadores β-adrenérgicos, agonistas α-adrenérgicos, succinilcolina). Finalmente, a ATR tipo IV pode ser causada por resistência à aldosterona devido aos distúrbios genéticos (pseudo-hipoaldosteronismo tipo I e tipo II) ou ainda por nefrite intersticial crônica ou por uropatia obstrutiva (13). A infecção do trato urinário pode causar resistência transitória à ação da aldosterona.¹⁵

Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I

É uma entidade caracterizada por perda de sal, desidratação, acidose metabólica, hipercaliemia e hipotensão. Há elevada atividade da renina plasmática e da concentração de aldosterona. Na forma autossômica dominante, a resistência à aldosterona é limitada ao rim e ocorre devido à mutação no gene que codifica o receptor do mineralocorticoide. Na forma autossômica recessiva, a resistência à aldosterona acomete vários órgãos (rim, intestino, pulmão, glândulas sudoríparas e salivares) e ocorre pela mutação nos genes que codificam as subunidades α, β e γ do ENaC.⁹

Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II

Também é conhecido como síndrome de Gordon e caracteriza-se clinicamente pela presença de hipertensão com renina baixa, acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalêmica. A herança é autossômica dominante com mutações nos genes WNK4 e WNK1, que codificam quinases que aumentam a condutância ao cloro. O WNK4

normalmente inibe os canais de K⁺ (ROMK), inibe o cotransportador tiazídico sensível e aumenta o transporte paracelular de cloro no túbulo distal e no ducto coletor. A mutação do WNK4 leva à exacerbação dessas atividades.

Tratamento

O tratamento da ATR tipo IV depende da etiologia. Drogas retentoras de potássio devem ser suspensas. O hipoaldosteronismo devido à insuficiência suprarrenal responde a corticoide. Nos casos de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, devem ser usados corticoide e diuréticos de alça. Para os casos de pseudo-hipoaldosteronismo tipo I, a suplementação de sal é suficiente para corrigir a perda de sódio e não há resposta a corticoide. Para o pseudo-hipoaldosteronismo tipo II, baixas doses de tiazídico corrigem a hipertensão e a hipercaliemia. Na Tabela 86.1, são apresentados os defeitos genéticos associados às tubulopatias com perda ou retenção de K⁺.

DISTÚRBIOS NO TRANSPORTE DE FÓSFORO

■ Hipofosfatemia com hipercalcúria

Doença de Dent ou nefrolitíase recessiva ligada ao X (XRN)

Definição/quadro clínico

A doença de Dent é uma síndrome ligada ao X, caracterizada por hipercalcúria e nefrolitíase, também conhecida pelas denominações de nefrolitíase recessiva ligada ao X, raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X ou proteinúria de baixo peso molecular com hipercalcúria e nefrocalcinose.

Etiologia/diagnóstico/aspectos genéticos

Todas elas representam a mesma entidade, cujo defeito molecular comum é uma mutação no gene CLCN5 que codifica o canal para cloro CLC-5,¹⁶ expresso no túbulo contornado proximal, porção espessa da alça de Henle e células intercaladas α dos ductos coletores. Devido à herança ligada ao X, acomete somente o sexo masculino e o fenótipo é variável. Além do raquitismo, há proteinúria de baixo peso molecular, hipercalcúria, fosfatúria, nefrolitíase e nefrocalcinose, podendo evoluir com perda de função renal. As mães dos pacientes afetados geralmente têm níveis intermediários de proteinúria de baixo peso molecular, como a RBP (retinol binding protein) e β 2-microglobulina.¹⁷ Em alguns casos, relata-se aumento da excreção urinária de potássio e hipocaliemia. Outros distúrbios do túbulo proximal podem também estar presentes, como aminoacidúria, glicosúria, uricosúria e alteração da acidificação urinária.¹⁸

A diferença entre a doença de Dent e a síndrome de Fanconi é que, na segunda, a hipercalcúria, a nefrocalcinose e a nefrolitíase não são comuns.¹⁹

Patogênese

Os canais CLC-5 são cruciais no processo de endocitose, que é o principal mecanismo responsável pela reabsorção de proteínas de baixo peso molecular no túbulo proximal. Conforme esquematizado na Figura 86.4, a endocitose de proteínas é mediada pelo receptor megalina, cuja recirculação membrana-endossomo-membrana depende da acidificação dos endossomos, que, por sua vez, depende da presença dos CLC-5 e da bomba de prótons (H-ATPase) localizados na membrana endossomal.

Mutações no canal CLC-5 impedem ou dificultam a acidificação do endossomo, resultando no déficit de reabsorção de proteínas e na complexa síndrome de Dent. Assim, a reabsorção de 25(OH)-vitamina D₃, de sua proteína ligadora bem como do paratormônio (PTH) estão diminuídas e, conseqüentemente, todos os mecanismos fisiológicos mediados por esses hormônios ficam debilitados. A perda urinária de vitamina D causa uma variação nos níveis de vitamina D ativa. Esse desequilíbrio poderia explicar a hipercalcúria e a nefrolitíase comumente observados nessa síndrome. A disfunção do CLC-5 na porção espessa da alça de Henle seria outra explicação para a hipercalcúria, já que essa porção do túbulo é o maior sítio de reabsorção de cálcio. Mecanismo semelhante parece ocorrer com a reabsorção de fósforo via transportador Na- Pi, levando à fosfatúria.²⁰

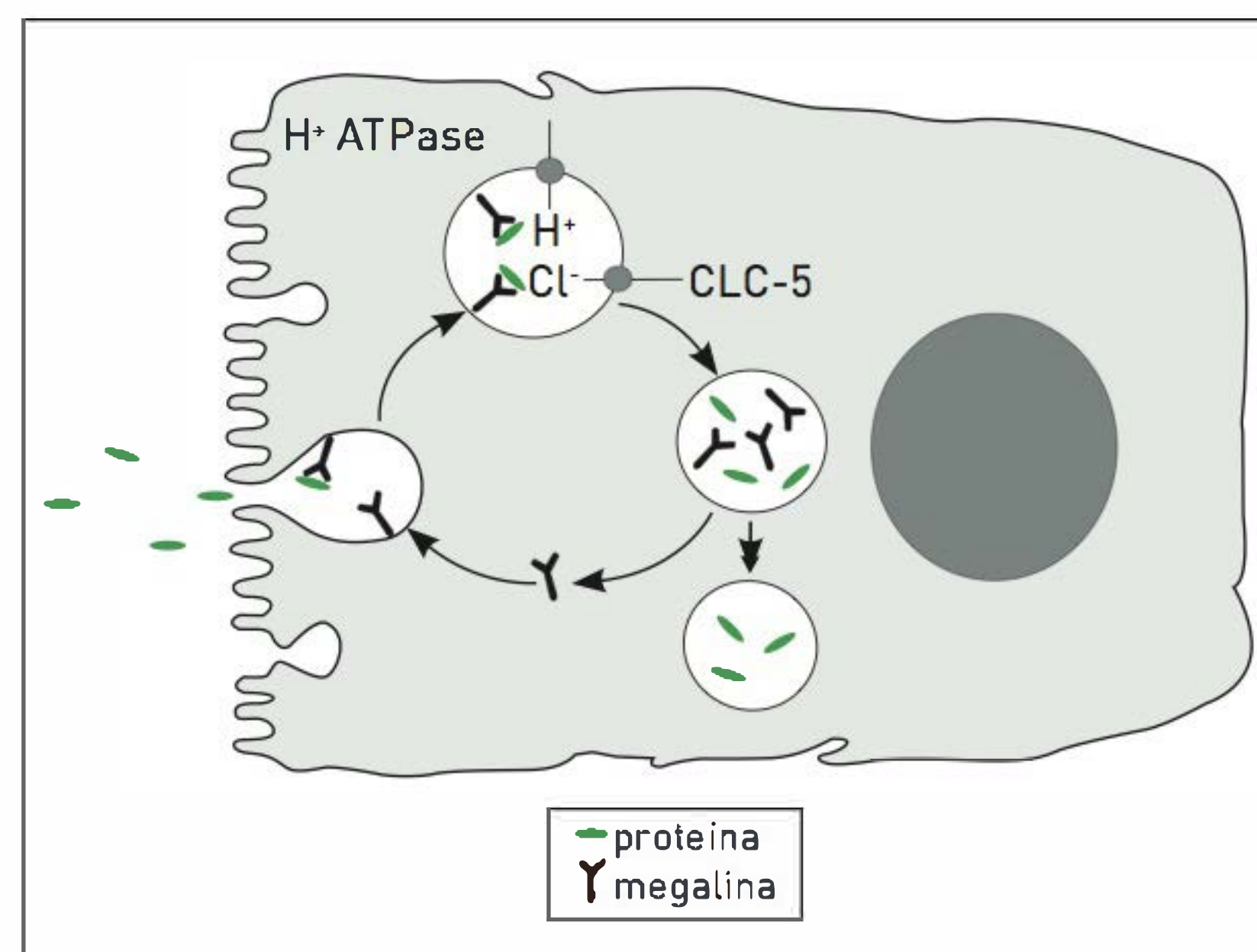


FIGURA 86.4

Mecanismo de reabsorção de proteínas mediada por receptor (megalina) no túbulo proximal.

Tratamento

O tratamento é feito com suplemento de fósforo. Doses baixas de vitamina D podem ser usadas. A hidroclorotiazida deve ser usada com cautela, já que alguns pacientes têm hipocaliemia na abertura do quadro.

Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria (HHRH)

Definição

É um distúrbio autossômico recessivo raro, caracterizado pela diminuição na reabsorção de fosfato devido à mutação nos genes que codificam o cotransportador sódio-fósforo tipo 2a (Na- Pi-IIa) ou tipo 2c (Na-Pi-IIc).

Aspectos clínicos/diagnóstico

Clinicamente, o paciente apresenta retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia. Há fosfatúria, hipofosfatemia, aumento dos níveis séricos de vitamina D e hipercalciúria. A hipercalciúria, assim como na doença de Dent, pode predispor à nefrocalcinose e à litíase renal. Devido ao aumento da 1,25(OH)2D3, a paratireoide encontra-se suprimida.²¹

Tratamento

O tratamento feito com suplemento de fósforo, 1 a 2,5 g/dia, restitui o nível sérico de fósforo, reduzindo o de vitamina D, acelera o crescimento, e as manifestações clínicas de raquitismo ou osteomalacia desaparecem.

■ Hipofosfatemia sem hipercalciúria

Recentes estudos mostraram que existe uma nova classe de fatores reguladores do fosfato, os fatores fosfatúricos, denominados de fosfatoninas e que estão relacionados com doenças hipofosfatêmicas, como o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), o raquitismo hipofosfatêmico dominante (ADHR), a osteomalacia oncogênica hipofosfatêmica e a hipofosfatemia autossômica recessiva.²² Esses fatores incluem o fator de crescimento fibroblástico (FGF-23) e o FRP4 (secreted frizzled-related protein), e, além de reduzirem diretamente a reabsorção de fosfato, eles suprimem a 25(OH)-vitamina D α -hidroxilase e, consequentemente, a formação de 1,25(OH)2 D3.

Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH)

O XLH resulta de uma mutação no gene PHEX (phosphate-regulating gene with homologues to endopeptidases on the X-chromosome),²³ gene regulador de fosfato homólogo a endopeptidases no cromossomo X. O PHEX é expresso nos osteoblastos, odontoblastos, ovário, pulmão, paratireoides, cérebro e músculo, mas não é expresso no rim. Na ausência funcional do PHEX,

há uma inapropriada expressão e elevação dos níveis circulantes das fosfatoninas. Sugeriu-se, portanto, que o PHEX estaria envolvido na clivagem e inativação das fosfatoninas. O XLH é caracterizado por retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia. Os níveis de calcitriol estão inapropriadamente baixos ou normais na vigência de hipofosfatemia. O nível sérico de PTH está normal, e o de cálcio pode estar normal ou baixo.²⁴ O tratamento é feito com suplemento oral de fósforo e calcitriol com monitoração dos níveis séricos. Esse tratamento está longe do ideal, já que a resolução completa do raquitismo raramente ocorre.

Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR)

O ADHR é caracterizado, assim como o XLH, por hipofosfatemia, fosfatúria, nível de vitamina D normal ou baixo, raquitismo e osteomalacia. O paciente pode apresentar ainda dor óssea, deformidades nas extremidades e fraqueza muscular.²⁵ A ADHR está relacionada com mutações do fator de crescimento do fibroblasto, FGF-23 (fibroblast growth factor). O FGF-23 é expresso no cérebro, timo, intestino delgado, coração, fígado, linfonodos, tireoide, paratireoide e medula óssea.³⁵ O efeito do FGF-23 no cotransportador Na-P não está claro, mas sabe-se que a administração de FGF-23 recombinante em ratos promove fosfatúria e diminuição dos níveis séricos de fósforo. O número de cotransportadores Na- Pi-IIa reduz-se após administração crônica de FGF-23. A expressão por tempo prolongado do FGF-23 aumenta a concentração de PTH e diminui os níveis de 1,25(OH)2 D3, em estudos experimentais. Como os níveis de FGF-23 estão aumentados na ADHR e também na osteomalacia oncogênica, foi sugerido que o FGF-23 representaria uma fosfatonina. O tratamento de ADHR é semelhante ao da XLH e consiste na combinação de fósforo e vitamina D.

Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (ARHR)

O ARHR tem parâmetros clínicos, bioquímicos e histomorfométricos semelhantes ao XLH e ao ADHR. No entanto, a análise do DNA de três famílias afetadas sugeriu um tipo de herança autossômica recessiva com a mutação do gene 4q21 que codifica a matriz proteica da dentina (DMP1, dentin matrix protein 1). O nível sérico de FGF-23 apresentou-se elevado nos pacientes homozigotos para a mutação no DMP1, sugerindo que o DMP1 regula a expressão do FGF-23.

Raquitismo dependente de vitamina D tipo I ou pseudo-hipovitaminose D tipo I

É um distúrbio autossômico recessivo causado por uma mutação inativadora do gene que codifica a 1 α -hidroxilase vitamina D3, responsável pela síntese da 1,25(OH)2 D3,

por meio da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D3.²⁶ É caracterizado por hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatireoidismo e aminoacidúria. Aparece em crianças nos primeiros meses de vida, com hipocalcemia severa, convulsões, fraqueza muscular, retardo do crescimento e achados típicos de raquitismo nas imagens radiológicas⁴¹. O raquitismo por pseudo-hipovitaminose D difere dos outros tipos de raquitismo hereditário, porque o nível sérico da 1,25(OH)2D3 está muito baixo ou indetectável, e o da 25(OH)D3 está normal ou aumentado, sugerindo um defeito na atividade da 1 α -hidroxilase 25(OH)D3 causada pela mutação no gene CYP27B1. O tratamento com calcitriol é necessário para a correção do raquitismo.

Raquitismo dependente de vitamina D tipo II ou pseudo-hipovitaminose D tipo II
É uma doença que resulta de mutação no gene que codifica o receptor da vitamina D (VDR). Pacientes com pseudo-hipovitaminose tipo II têm um aumento importante dos níveis séricos de 1,25(OH)2D3 e respondem pobremente às doses de calcitriol usadas no tratamento. Dependendo do tipo de defeito resultante da mutação, o paciente responderá ou não às doses de calcitriol, que é o tratamento de escolha.²⁷ A presença de alopecia está associada à forma severa da doença, mas sua relação com a resistência da vitamina D não está muito clara. Existem também casos descritos com VDR normal causados por uma “ri-nucleoproteína nuclear” que interfere com a interação VDR-DNA. Esses pacientes não apresentam alopecia. O suplemento de cálcio pode ser usado para os pacientes que não respondem ao tratamento com vitamina D. A seguir, são apresentados, na Tabela 86.2, os defeitos genéticos associados às tubulopatias com perda de fósforo.

DISTÚRBIOS NO TRANSPORTE DE CÁLCIO

■ Hipercalcemia

Hipercalcemia com hipocalciúria

Definição
A doença hipercalcêmica hipocalciúrica familiar benigna (FHH) é uma síndrome de apresentação branda, sendo, na grande maioria dos casos, assintomática, muitas vezes diagnosticada acidentalmente quando o paciente faz exames de rotina.

Etiologia/patogênese
É causada por uma mutação inativadora do gene que codifica o receptor sensor de cálcio (CaSR), o qual é expresso na paratireoide e nos rins, sendo fundamental para a homeostase de cálcio. O CaSR é um sensor de cálcio que, em condições de cálcio sérico elevado, suprime a liberação de PTH pela paratireoide. Quando da inativação do receptor, a ligação do cálcio a este não resulta na supressão da secreção de PTH, que se mantém inapropriadamente elevado.

No rim, o CaSR é expresso principalmente na porção espessa da alça de Henle e no ducto coletor, cuja função fisiológica é inibir a reabsorção de cálcio,²⁸ adequando, assim, a excreção urinária de cálcio aos níveis séricos. Assim, uma mutação inativadora faz com que a hipercalcemia não resulte em hiper-

TABELA 86.2 Doenças genéticas associadas à hipofosfatemia

Doença	Transportadores envolvidos	Fenótipo
Dent ou raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X	CLC-5	Sexo masculino, proteinúria de baixo peso molecular, hipercalcúria, fosfatúria, nefrolitíase, nefrocalcinose
Raquitismo hereditário hipofosfatêmico com hipercalcúria	Na/Pi IIa Na/PiIIc	Aumento dos níveis séricos de vitamina D e hipercalcúria
Raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X	?	Retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante	FGF-23	Raquitismo e osteomalacia, dor óssea, deformidades nas extremidades e fraqueza muscular
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo	Dentina	Retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia
Pseudo-hipovitaminose D tipo I	1 α -hidroxilase 1	Hipocalcemia, hiperparatireoidismo, aminoacidúria, hipocalcemia severa, convulsões, fraqueza muscular, retardo do crescimento
Pseudo-hipovitaminose D tipo II	VDR	Níveis séricos de 1,25(OH) ₂ D ₃ elevados, alopecia

calciúria, mas sim em aumento da reabsorção de cálcio (hipocalciúria) e de magnésio.²⁹ Em crianças heterozigotas, há hipercalcemia, hipocalciúria e hipermagnesemia.

Sinais e sintomas/diagnóstico

Clinicamente, o paciente com FHH apresenta hipercalcemia com níveis séricos de PTH normais ou discretamente elevados, sem resposta à paratireoidectomia. O fósforo pode estar normal ou discretamente diminuído. O que diferencia a FHH do hiperparatireoidismo primário é a ausência de osteopenia, hipostenúria ou outros sinais de hipercalcemia, comumente vistos no hiperparatireoidismo primário. Além disso, na FHH, a fosfatase alcalina sérica e a excreção urinária de AMP cíclico estão normais. A FHH é uma doença de curso benigno.

Tratamento

Não está indicado paratireoidectomia parcial ou qualquer outro procedimento agressivo.

Hiperparatireoidismo severo neonatal (NSHPT)

O NSHPT é a forma homozigota da mutação do CaSR³⁰ e se caracteriza por uma hipercalcemia muito severa, manifestando-se em recém-nascidos ou lactentes até os 6 meses. O cálcio urinário é baixo, há déficit de crescimento, desmineralização óssea e fraturas. É uma condição grave com indicação precoce de paratireoidectomia.

■ Hipocalcemia

Hipocalcemia autossômica dominante (ADH)

Definição

A ADH é caracterizada pelo aumento da excreção urinária de cálcio com concentrações séricas de cálcio abaixo do nível normal. Também é conhecida como Bartter tipo V. Contrariamente à FHH, é causada por uma mutação ativadora do gene que codifica o CaSR.³¹

Quadro clínico/diagnóstico

Nessa síndrome, a paratireoide fica hiper-responsiva ao Ca^{++} extracelular, a ativação do receptor ocorre mesmo com níveis normais ou baixos de cálcio sérico e o cálcio urinário fica elevado. O achado de hipocalcemia com níveis de PTH baixo e marcada redução da excreção de cálcio urinário sugerem ADH, que pode ser confirmada por análise da mutação CaSR. O paciente geralmente é assintomático. É importante diferenciar a ADH do hiperparatireoidismo, porque o tratamento com

vitamina D para corrigir a hipocalcemia pode levar a hipercalcúria, nefrocalcinose e perda da função renal. Os pacientes com ADH podem apresentar um defeito na reabsorção tubular de Na^{+} e Cl^{-} com consequente perda desses eletrólitos, e o balanço negativo de Na^{+} e Cl^{-} leva consequentemente a um hiperaldosteronismo secundário e à hipocaliemia, simulando uma síndrome de Bartter (síndrome Bartter-like), que alguns autores chamam de Bartter tipo V.

Tratamento

O tratamento deve ser reservado a pacientes sintomáticos, e a vitamina D deve ser dada somente para alívio dos sintomas, e não com o objetivo de normalizar a calcemia, porque, além das complicações já citadas, o paciente com ADH e nível sérico de cálcio normal apresenta poliúria, polidipsia e desidratação, provavelmente pelo aumento da atividade do CaSR mutante no ducto coletor. Em pacientes com hipercalcúria persistente, apesar do tratamento, pode ser usado diurético tiazídico.³²

DISTÚRBIOS NO TRANSPORTE DE MAGNÉSIO

O magnésio, segundo cátion intracelular mais abundante, desempenha várias funções, incluindo a síntese proteica, a estabilidade dos ácidos nucleicos, a excitabilidade neuromuscular e a fosforilação oxidativa e, portanto, variações na concentração extracelular de Mg^{++} podem resultar em disfunção celular importante. A hipomagnesemia resultante da perda renal de Mg^{++} está mais frequentemente associada a modificações no transporte de outros íons, sendo, portanto, secundária, conforme descrito nas síndromes de Bartter e, principalmente, de Gilteman. A perda renal primária e isolada de Mg^{++} é rara e pode aparecer tanto na forma dominante como na forma recessiva.

■ Hipomagnesemia isolada dominante (IDH)

Tipicamente se associa a hipocalciúria, semelhante aos portadores da síndrome de Gilteman, porém os pacientes com IDH não apresentam outro distúrbio, como alcalose hipocalêmica. O gene envolvido é a subunidade γ da bomba Na/K/ATPase . Essa subunidade é expressa no túbulo convoluto distal, onde o Mg^{++} é reabsorvido através do canal para Mg^{++} presente na membrana luminal (TRPM6). A relação entre o influxo de Mg^{++} através do canal TRPM6 e a função da subunidade γ da bomba ainda não foi esclarecida, mas há indícios de que seu mau funcionamento resultaria em acúmulo de potássio

TABELA 86.3 Doenças genéticas associadas à hipercalcemia ou hipocalcemia

Doença	Transportadores envolvidos	Fenótipo
Hiperparatireoidismo severo neonatal (forma homozigota)	CaSR	Hipercalcemia severa, cálcio urinário baixo, déficit de crescimento, desmineralização óssea e fraturas
Hipercalcemia familiar benigna (forma heterozigota)	CaSR	Hipercalcemia com níveis séricos de PTH normais
Hipocalcemia autossômica dominante (Bartter tipo V)	CaSR	Hipocalcemia

TABELA 86.4 Doenças genéticas associadas à hipomagnesemia

Doença	Transportadores envolvidos	Fenótipo
Hipomagnesemia isolada dominante	Subunidade γ da Na/K/ATPase	Hipocalciúria, sem alcalose hipocalêmica
Hipomagnesemia isolada recessiva	EGF	Hipomagnesemia primária, com normocalciúria
Hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose	Paracelina-1	Perda renal de Mg^{++} e Ca^{++} , nefrocalcinose bilateral e insuficiência renal progressiva. infecção recorrente do trato urinário, poliúria/polidipsia, isostenúria e cálculo renal

intracelular e consequente despolarização da célula, o que resultaria na redução do transporte de Mg^{++} .³³

Hipomagnesemia isolada recessiva (IRH)

Indivíduos afetados apresentam hipomagnesemia primária que aparece precocemente durante a infância e se distingue da forma dominante pela ausência de hipocalciúria. Um estudo recente sugere que a origem genética dessa doença está relacionada a mutações no gene que codifica o fator de crescimento epitelial (EGF), o qual exerce um papel estimulante sobre a atividade do canal para Mg^{++} (TRPM6) expresso no túbulo convoluto distal.³⁴

Hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose (FHHNC)

Caracteriza-se por excessiva perda renal de Mg^{++} e Ca^{++} , nefrocalcinose bilateral e insuficiência renal progressiva. Manifestações clínicas, como infecção recorrente do trato urinário, poliúria/polidipsia, isostenúria e cálculo renal, permitem distinguir a FHHNC de outras tubulopatias que cursam com perda renal de Mg^{++} .³⁵ Os pacientes afetados apresentam mutações variáveis no gene PCLN-1, que codifica a paracelina-1, um membro da família de proteínas denominadas claudinas, que formam

as tight junctions do epitélio tubular renal, típicas da alça ascendente espessa de Henle. Cerca de 70% da carga filtrada de Mg^{++} é reabsorvida na alça ascendente espessa de Henle por via paracelular, cuja força propulsora inclui a diferença de potencial lúmen positivo em relação ao interstício, resultante da recirculação de K^{+} que ocorre nessa região do néfron (Fig. 86.2). Há evidências de que a paracelina-1 (claudina-16), junto com a claudina-19, regula a permeabilidade paracelular a cátions no ramo espesso da alça de Henle.³⁶ Ausência ou déficit de função da paracelina-1 resulta em diminuição na reabsorção de Mg^{++} e Ca^{++} e no fenótipo característico da FHHNC. Os pacientes portadores dessa síndrome não apresentam sinais clínicos de perda de sal na urina ou ativação do sistema renina-angiotensina, e respondem adequadamente aos diuréticos de alça com natriurese, porém sem aumento da excreção urinária de Mg^{++} ou Ca^{++} .

CASO CLÍNICO COMENTADO

A síndrome de Bartter neonatal tem suas características clínicas, bioquímicas e genéticas com evolução que pode chegar à insuficiência renal crônica e mimetiza algumas entidades clínicas, como pseudo-Bartter e acidose tubular renal. O paciente em questão apresentou aspectos sugestivos da síndrome de Bartter neonatal com polidrâmnios, parto prematuro, episódios de febre, desidratação, retardo ponderal, hipercalciúria e nefrocalcinose. A dificuldade diagnóstica, nesse caso, deveu-se à presença de acidose

metabólica hipocalêmica transitória, que não é parte do diagnóstico da síndrome de Bartter, habitualmente acompanhada de alcalose metabólica.¹

REFERÊNCIAS

1. Amin AB, Cerqueira AT, Casella RG. Síndrome de Bartter neonatal com acidose metabólica: relato de caso. *J Bras Nefrol*. 2002;24(4):194-8.
2. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1177-87.
3. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int*. 1998;53(1):18-24.
4. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM*. 2000;93(4):207-15.
5. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM*. 2010;103(10):741-8.
6. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):399-411.
7. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1651-8.
8. Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: renal tubular acidosis-a physicochemical approach. *Crit Care*. 2005;9(6):573-80.
9. Alper SL. Familial renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S57-76.
10. Khositseth S, Sirikanerat A, Wongbenjarat K, Opastirakul S, Khoprasert S, Peuksungnern R, et al. Distal renal tubular acidosis associated with anion exchanger 1 mutations in children in Thailand. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):841-850.e1.
11. Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int*. 2007;72(9):1065-72.
12. Cheidde L, Vieira TC, Lima PR, Saad ST, Heilberg IP. A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1361-7.
13. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2171-7.
14. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2160-70.
15. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(9):2399-414.
16. Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(12):2321-32.
17. Igarashi T, Günther W, Sekine T, Inatomi J, Shiraga H, Takahashi S, et al. Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's Japan disease. *Kidney Int*. 1998;54(6):1850-6.
18. Gambaro G, Vezzoli G, Casari G, Rampoldi L, D'Angelo A, Borghi L. Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: from the rare monogenic to the common polygenic forms. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(6):963-86.
19. Vilasi A, Capasso G. Proteomics and tubulopathies. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 16:S221-7.
20. Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:28.
21. Segawa H, Aranami F, Kaneko I, Tomoe Y, Miyamoto K. The roles of Na/Pi-II transporters in phosphate metabolism. *Bone*. 2009;45 Suppl 1:S2-7.
22. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2004;65(1):1-14.
23. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E352-7.
24. Vaisbich MH, Koch VH. Hypophosphatemic rickets: results of a long-term follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(2):230-4.
25. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(11):657-65.
26. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med*. 1998;338(10):653-61.
27. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72.
28. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Roles of calcium-sensing receptor (CaSR) in renal mineral ion transport. *Curr Pharm Biotechnol*. 2009;10(3):302-10.
29. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int*. 1996;50(6):2129-39.
30. Ward BK, Cameron FJ, Magno AL, McDonnell CM, Stuckey BG, Ratajczak T. A novel homozygous deletion in the calcium-sensing receptor ligand-binding domain associated with neonatal severe hyperparathyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(1):93-100.
31. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1115-22.
32. Sato K, Hasegawa Y, Nakae J, Nanao K, Takahashi I, Tajima T, et al. Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3068-73.
33. Sha Q, Pearson W, Burcea LC, Wigfall DA, Schlesinger PH, Nichols CG, et al. Human FXD2 G41R mutation responsible for renal hypomagnesemia behaves as an inward-rectifying cation channel. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(1):F91-9.
34. Groenesteghe WM, Thébault S, van der Wijst J, van den Berg D, Jansen R, Tejpar S, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2260-7.
35. Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A, von Vigier RO, Truttmann AC, Bianchetti MG. Hypomagnesaemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):605-10.
36. Hou J, Renigunta A, Konrad M, Gomes AS, Schneeberger EE, Paul DL, et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest*. 2008;118(2):619-28.

Vasculites sistêmicas de pequenos vasos

*Daniela Dias Morales
Elvino Barros*

*Francisco José Veríssimo Veronese
José Vanildo Morales*

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 62 anos, branca, apresentou febrícula há alguns meses, perda de peso e fadiga. Há um mês iniciou um quadro de anorexia e, na última semana, hemoptise por três vezes. Nos últimos dois dias, observou diminuição da diurese e teve episódios de náuseas e vômitos. A pressão arterial foi de 180/100 mmHg. Na história, relatou dois episódios de sinusite no último ano e afirmou não apresentar hipertensão arterial. Com esse quadro clínico, procurou auxílio em uma unidade de emergência. Ao realizar exame físico, foram verificados hipertensão (pressão arterial: 210/120 mmHg), temperatura axilar de 37,8°C, palidez e discreto edema de membros inferiores. Na ausculta pulmonar, foram evidenciados estertores crepitantes em bases. O exame de fundo de olho foi normal. Não havia lesões de pele. Os exames de laboratório realizados e seus respectivos resultados foram os seguintes: hematócrito de 26%, hemoglobina de 8,1 g/dL, ureia de 270 mg/dL, creatinina de 9,5 mg/dL, potássio de 6,8 mEq/L e albumina de 3,5 g/dL. No exame qualitativo de urina, observaram-se: proteínas: ++; hemácias de 321/μL, leucócitos de 98/μL, cilindros granulosos e 2 cilindros hemáticos. O índice proteína total/creatinina em amostra de urina foi de 1,9. A investigação evidenciou fator antinuclear (FAN): não reagente, C3: 115, C4: 32, anti-HIV, anti-HCV e HbsAg negativos, crioglobulinas: negativo, c-ANCA (citoplasmático): positivo em título de 1:320, anticorpo anti-MBG: negativo, eletroforese sérica e urinária sem pico monoclonal. A partir do raio X de tórax foi possível constatar infiltrado intersticial bilateral, do tipo "vidro esmerilhado", e, da ultrassonografia de vias urinárias, rins de forma e tamanho normais, mas com aumento da ecogenicidade.

DEFINIÇÃO

O termo "vasculite sistêmica" aplica-se a diversas condições que podem comprometer qualquer tipo de vaso por um infiltrado inflamatório com necrose. Outras denominações utilizadas são angeíte ou arterite. As vasculites são definidas pelo tipo de vaso comprometido, pelo padrão de envolvimento e por testes laboratoriais.

Os estudos sobre os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) possibilitaram uma nova abordagem

sobre o diagnóstico, a classificação e a evolução clínica. A vasculite renal é a manifestação mais comum e grave das vasculites associadas a ANCA (VAA), ocorrendo em mais de 50% dos casos.

O objetivo deste capítulo é abordar as vasculites sistêmicas e mais especificamente as vasculites de pequenos vasos pauci-ímmunes associadas a ANCA, incluindo a classificação, a patogênese, as manifestações clínicas, a histopatologia e o manejo terapêutico, de forma atualizada e abrangente.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, não existem dados sobre a incidência das vasculites sistêmicas. Na Europa, a incidência anual por milhão da população (pmp) é de 10 a 20 pmp/ano, e a prevalência, de 150 a 200 pmp.¹ A incidência aumenta com a idade, tendo um pico entre 65 e 74 anos.² Ainda não se sabe se existe diferença de incidência entre a poliangeíte microscópica (PAM) e a granulomatose de Wegener (GW). É provável que a ocorrência de PAM seja mais comum no sul da Europa e de GW no norte europeu, mas o registro alemão não evidenciou essa diferença.³

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas ocorrem fundamentalmente conforme o tamanho e o local do vaso comprometido, podendo apresentar uma forma localizada ou sistêmica, algumas vezes benigna e autolimitada, mas em geral com um comportamento agressivo. Por exemplo, em casos de arterite de células gigantes, as manifestações clínicas mais frequentes são cefaleia, cegueira, surdez, claudicação e redução dos pulsos periféricos.⁴

SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas são variáveis e dependem dos vasos acometidos. Em geral, há cefaleia, febre, *rash* eritematoso polimorfo, eritema da mucosa orofaríngea, eritema da palma da mão e planta dos pés, conjuntivite, edema duro e descamação de extremidades.

CLASSIFICAÇÃO

As vasculites podem ser classificadas conforme a etiologia ou o tamanho dos vasos comprometidos. A classificação etiológica foi proposta por Lie,⁵ em 1991, e a classificação de acordo com o tamanho do vaso, a partir de um consenso proposto pelo grupo da Universidade de Chapel Hill.⁴ A classificação pelo tamanho dos vasos considera somente as **vasculites sistêmicas idiopáticas**. Essas duas classificações são apresentadas nos Quadros 87.1 e 87.2. Além dessas, existem outras classificações derivadas de outros grupos, como o European Vasculitis Study Group (EUVAS), o European League Against Rheumatism (EULAR) e o Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC).

■ Vasculites de vasos grandes e médios

As **vasculites de vasos grandes** afetam a aorta e seus ramos principais, como artérias das extremidades, cabeça e pescoço.^{4,6} Na fase aguda, ocorre uma inflamação

QUADRO 87.1 Vasculites: classificação etiológica

Vasculites idiopáticas

Poliarterite nodosa macroscópica e microscópica, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, vasculites pulmonares isoladas, vasculite primária do sistema nervoso central, arterite de células gigantes, arterite de Takayasu, vasculite idiopática granulomatosa, vasculite de pequenos vasos, púrpura de Henoch-Schölein, doença de Behçet, tromboangeíte obliterante (doença de Burger)

Vasculites secundárias

Relacionada a infecções, doença de Kawasaki, doenças autoimunes, crioglobulinemia, sarcoidose, drogas, drogadição, neoplasias, irradiação, transplantes, hipertensão grave

Fonte: Adaptado de Jennette e colaboradores.⁴

QUADRO 87.2 Vasculites: classificação de acordo com o tamanho dos vasos

Vasculites de grandes vasos

Arterite temporal de células gigantes, arterite de Takayasu

Vasculites de vasos médios

Poliarterite nodosa macroscópica (PAN clássica), doença de Kawasaki

Vasculites de pequenos vasos

Granulomatose de Wegener*, síndrome de Churg-Strauss, poliangeíte microscópica*, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite crioglobulinêmica, angíte cutânea leucocitoclástica

Vasos grandes: aorta, vasos grandes para extremidades, cabeça e pescoço

Vasos médios: principais artérias viscerais – hepática, coronária e mesentéricas

Vasos pequenos: artérias distais que se conectam com arteríolas

*Principais vasculites associadas a ANCA.

Fonte: Adaptado de Jennette e colaboradores.⁴

granulomatosa e, na fase crônica, é estabelecida uma esclerose vascular extensa com pouca ou nenhuma atividade inflamatória. O processo de esclerose e inflamação causam estreitamento desses vasos e consequentemente isquemia e suas manifestações.

A **arterite de células gigantes** compromete a aorta e seus ramos principais, com preferência para os ramos extracranianos da carótida e envolvimento frequente da artéria temporal. Essa condição ocorre mais comumente em indivíduos com mais de 50 anos. As manifestações clínicas mais frequentes são cefaleia, comprometimento do osso maxilar, cegueira, surdez, claudicação e redução dos pulsos periféricos. O termo “arterite temporal” não é adequado, pois nem todos os pacientes apresentam comprometimento dessa artéria, e outros tipos de vasculites podem afetar a artéria temporal.⁴

A **arterite de Takayasu**, além do envolvimento da aorta e de seus ramos principais, pode comprometer a artéria pulmonar. Esse tipo de arterite ocorre mais comumente na Ásia, sendo rara em pacientes com mais de 40 anos. Do ponto de vista clínico, apresenta-se com redução de pulsos, claudicação e hipertensão renovascular.

Deve-se suspeitar de arterite de Takayasu se houver ocorrência de hipertensão renovascular em crianças e adultos jovens. Em pacientes com mais de 50 anos, o envolvimento da artéria renal por aterosclerose é a causa mais comum de estenose.

Em casos de vasculites de vasos médios há comprometimento principalmente das artérias que suprem as vísceras maiores. Nos rins, são afetadas as artérias interlobares e arciformes e, com menos frequência, a artéria renal e as interlobulares. Na fase aguda, há inflamação da parede vascular, com focos de necrose fibrinoide, infiltração com neutrófilos e comumente formação de pseudoaneurismas. As principais complicações são trombose, infarto e hemorragias viscerais.

Em poucos dias, o processo inflamatório diminui, iniciando a fase crônica, com predominância dos leucócitos mononucleares e cicatrização progressiva. Esse tipo de vasculite não causa glomerulonefrite, embora os pacientes possam apresentar hematúria e proteinúria, em geral menor do que 2 g por dia.

A **poliarterite nodosa (PAN)** atualmente é considerada uma entidade distinta das vasculites microscópicas.

O conceito atual de PAN é uma **inflamação necrotizante de vasos médios e de pequenas artérias, sem glomerulonefrite ou vasculite em arteríolas, capilares ou vênulas**.

Por esse critério, a ocorrência de glomerulonefrite e/ou comprometimento de capilar alveolar com hemorragia pulmonar descarta o diagnóstico de PAN e indica a existência de doenças com comprometimento de pequenos vasos. A neuropatia periférica, entretanto, não discrimina PAN e vasculites de pequenos vasos.⁷

Sob o ponto de vista patológico, não é possível distinguir doença de Kawasaki de PAN. A doença de Kawasaki ocorre de forma aguda em crianças, caracterizada pela síndrome dos *linfonodos mucocutâneos*, com linfadenopatia

não supurativa, febre, *rash* eritematoso polimorfo, eritema da mucosa orofaríngea, eritema da palma das mãos e planta dos pés, conjuntivite, edema duro e descamação de extremidades. A principal causa de mortalidade é o desenvolvimento de arterite necrotizante, principalmente em artérias coronárias. A existência ou não de linfonodos mucocutâneos é uma forma mais acurada de discriminar doença de Kawasaki de PAN.⁸

■ Vasculites de pequenos vasos

Embora as vasculites de grandes e médios vasos possam afetar os rins, em geral por isquemia, o envolvimento renal é particularmente comum nas várias formas de vasculites de pequenos vasos. Esse tipo de doença pode ser definida como vasculite que compromete vasos menores (arteríolas, vênulas e capilares), mas eventualmente pode envolver algumas artérias. Sob o ponto de vista patológico, há um processo inflamatório com necrose que pode acometer um órgão de forma isolada ou vários órgãos simultaneamente.⁹⁻¹¹ De acordo com os padrões observados na imuofluorescência, podem-se verificar os seguintes tipos de vasculite:

- **Vasculites sem depósitos ou depósitos mínimos, pauci-ímmes:** poliangeíte microscópica, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e vasculite limitada ao rim.
- **Vasculites com depósitos de imunocomplexos:** púrpura de Henoch-Schönlein, vasculite crioglobulinêmica, vasculite lúpica, induzida por drogas, entre outras.

■ Vasculites de pequenos vasos pauci-ímmes associadas a ANCA

As vasculites pauci-ímmes apresentam como característica principal a inexistência ou escassez de depósitos de imunoglobulinas na parede vascular e em alças capilares glomerulares.^{10,12}

Esse tipo de vasculite está frequentemente associada à existência de ANCA, e, na histopatologia, observa-se uma glomerulonefrite crescêntica necrotizante. Nessa categoria, estão incluídas a GW, a PAM, a síndrome de Churg-Strauss (SCS) e a vasculite pauci-ímmune limitada ao rim (VLR).

PATOGÊNESE

Davies e colaboradores¹³ observaram, em 1982, oito pacientes com um autoanticorpo denominado ANCA,

sugerindo que o ANCA resultava da infecção contra o arbovírus *ross river*.

Em 1985, van der Woude e colaboradores¹⁴ apontaram uma forte associação entre ANCA e GW, estabelecendo o ANCA como um novo biomarcador de algumas formas de vasculite de pequenos vasos, o que foi confirmado posteriormente por Jennette e colaboradores,¹⁵ em 1989, em uma coorte de pacientes com vasculite pauci-imune. No contexto das vasculites, o ANCA liga-se a dois antígenos específicos encontrados nos grânulos dos lisossomas de neutrófilos e monócitos, a proteinase-3 (PR-3)¹⁶ e a mieloperoxidase (MPO).¹⁷

Atualmente, o valor diagnóstico de ensaios para ANCA está bem estabelecido e é bastante aceito não só para GW e PAM, mas também para SCS e VLR.¹⁸

Recentemente, sugere-se que a geração do ANCA decorra de uma disfunção na apoptose dos neutrófilos, quando os constituintes dos grânulos translocam-se para a superfície celular e a célula apoptótica é fagocitada por macrófagos e células dendríticas, com ativação de linfócitos T específicos, resultando em autoimunidade. O retardo no *clearance* dos neutrófilos apoptóticos gera secundariamente necrose e inflamação.¹⁹

A patogenicidade dos anticorpos anti-MPO, tanto *in vitro*²⁰ como *in vivo*,²¹ e também dos anticorpos anti-PR-3 *in vitro*²² e *in vivo*,²³ foram bem observadas. O ANCA ativa os neutrófilos e os monócitos, ocasionando estresse oxidativo e formação de espécies ativas de oxigênio, com liberação de enzimas lisossômicas dos grânulos dos neutrófilos e secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Também existem evidências de que o ANCA causa dano às células endoteliais, com adesão e recrutamento de células inflamatórias.²²⁻²⁴

Há mais de 10 anos foi apontado um novo antígeno-alvo para o ANCA, uma proteína de membrana glicosilada, a *lysosomal-associated membrane protein-2* (LAMP-2), existente nos grânulos dos neutrófilos junto com MPO e PR-3. A LAMP-2 é uma proteína que mantém a atividade microbicida dos fagossomos e regula a maturação, sendo responsável pela depuração de agentes infecciosos. Kain e colaboradores,²⁵ em estudo recente, verificaram a existência de LAMP-2 em 14 de 16 pacientes com vasculite necrotizante ativa,

sugerindo que LAMP-2 é um outro antígeno-alvo em casos de glomerulonefrite associada a ANCA e um provável iniciador do mecanismo da doença. Os anticorpos anti-LAMP-2 apresentam potencial patogênico, pois ativam neutrófilos e causam dano à célula endotelial *in vitro* e *in vivo* em ratos.²⁵ O epítipo do LAMP-2 evidencia uma sequência polipeptídica (P₄₁₋₄₉) homóloga à de fímbrias de várias bactérias gram-negativas, exceto MPO ou PR-3.²⁶

■ Padrões de ANCA

Por imunofluorescência indireta, utilizando neutrófilos fixados em etanol, pode-se definir três padrões distintos de ANCA:

- **c-ANCA (citoplasmático):** fluorescência granular citoplasmática difusa. Aproximadamente 90% reagem contra a PR-3 observada nos grânulos de neutrófilos e monócitos.
- **p-ANCA (perinuclear):** fluorescência perinuclear. Cerca de 90% reagem contra a mieloperoxidase (MPO).
- **ANCA atípico:** fluorescência inespecífica.

Embora não exista especificidade diagnóstica desses três tipos de ANCA para uma determinada variante de vasculite, a maioria dos pacientes com GW apresenta c-ANCA, enquanto os com PAM e VLR, p-ANCA. Na Tabela 87.1, constam as frequências aproximadas dos dois tipos de ANCA em casos de vasculites pauci-ímmes.

O ANCA também tem sido observado em pacientes com diversas doenças, como lúpus eritematoso sistêmico, doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatoide, Aids, entre outras. O ANCA pode ser positivo em aproximadamente 13% dos casos de glomerulonefrites mediadas por imunocomplexos.

O valor preditivo positivo (VPP) do ANCA é elevado em pacientes com evidências clínicas de **glomerulonefrite crescêntica** (perda rápida de função renal, proteinúria, hematúria e anemia) ou outra manifestação de vasculite de pequenos vasos, como púrpura e hemorragia pulmonar.²⁷ Ao contrário, o VPP é baixo nos pacientes sem outras manifestações de vasculite, com função renal normal e somente proteinúria e hematúria.

O ANCA é negativo em pacientes com poliarterite nodosa, arterite de Takayasu e arterite de células gigantes.

Classificação das principais vasculites pauci-ímmunes associadas a ANCA

Na prática, é muito difícil diferenciar clinicamente a GW e a PAM devido à semelhança entre as manifestações clínicas e patológicas, particularmente quanto à doença renal em que ambas as formas apresentam uma glomerulonefrite necrotizante com crescentes.

A diferença fundamental entre as duas condições é a ocorrência de **inflamação com granuloma**, principalmente no trato respiratório, que ocorre em casos de GW, e não de PAM. Não é comum, entretanto, que haja granuloma em casos de GW, e a confirmação dele tem se tornado menos significativa, pois o tratamento da GW e da PAM é semelhante.

Dessa forma, havendo um quadro clínico compatível, a existência de ANCA confirma uma vasculite pauci-imune e é suficiente para iniciar o tratamento de indução.²⁹ A probabilidade de GW aumenta se houver c-ANCA, mas, em casos de PAM, a probabilidade de c-ANCA ou p-ANCA é praticamente igual (40 e 50%, respectivamente) (Tab. 87.1).

Granulomatose de Wegener. Essa granulomatose é uma doença sistêmica com vasculite de pequenos vasos e inflamação granulomatosa que envolve o trato respiratório e os rins, como uma glomerulonefrite necrotizante crescêntica. Em vários estudos, a GW não foi considerada como uma doença necessariamente grave e generalizada, podendo, em alguns casos, ser localizada em apenas um ou dois órgãos. Às vezes pode afetar apenas o trato respiratório superior ou inferior.³⁰ A ocorrência de granuloma, e não de vasculite, é que possibilita o estabelecimento do diagnóstico de GW.

Poliangeite microscópica. Embora a nomenclatura “vasculite associada ao ANCA” (VAA) possa ser duvi-

dosa, principalmente para pacientes com GW ou SCS sem evidência de vasculite, ela continua sendo útil na prática médica. Entretanto, deve-se utilizar “poliangeíte microscópica” (PAM), em vez de poliarterite microscópica, pois, após a descoberta do ANCA, essa doença é definitivamente diferente da poliarterite nodosa (PAN), muitas vezes chamada de PAN macroscópica ou PAN clássica.

Síndrome de Churg-Strauss. Os critérios para o diagnóstico da **síndrome de Churg-Strauss** foram estabelecidos principalmente a partir de estudos *post-mortem* e são os seguintes: vasculite necrotizante com infiltração por eosinófilos e granulomas extravasculares.³¹ Contudo, não há necessidade de identificar granuloma se houver coexistência de vasculite sistêmica, envolvendo dois ou mais órgãos extrapulmonares, com asma e eosinofilia maior do que 1,5 x 10⁹/L.³²

As principais características e a prevalência das manifestações de pacientes com GW, PAM e SCS podem ser observadas nas Tabelas 87.2 e 87.3.

Comprometimento renal em casos de vasculites associadas a ANCA

As VAA, principalmente a GW e a PAM, com frequência afetam os rins, sendo significativos fatores de morbidade e mortalidade.³³ Embora a glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), nos pacientes ANCA-positivo (por IF ou Elisa), sugira fortemente uma glomerulonefrite associada a ANCA (GAA), as alterações morfológicas renais continuam sendo o padrão-ouro para um diagnóstico acurado.

A biópsia renal deve ser realizada precocemente e, na maioria dos casos, com urgência para que se possa definir a etiologia e a conduta terapêutica. A demora do resultado que a biópsia proporciona ao clínico determina o prognóstico renal do paciente, como, por exemplo, evolução para método de substituição da função renal ou, se a demora for significativa, permanência em programa crônico de diálise.^{27,28,34}

A doença clássica consiste em uma glomerulonefrite necrotizante segmentar e focal com necrose, crescentes celulares e/ou fibrosas e um denso infiltrado inflamatório, conforme ilustrado na Figura 87.1.

Um dado consistente é a relação entre a porcentagem de glomérulos não afetados e o prognóstico. Atualmente, esse achado patológico é considerado o melhor fator preditivo de evolução clínica a curto ou a longo prazo.³⁵

TABELA 87.1 Frequência relativa do ANCA em casos de vasculites pauci-ímmunes

	PAM	Wegener	Churg-Strauss	Vasculite limitada ao rim*
c-ANCA	40%	75%	10%	20%
p-ANCA	50%	20%	60%	70%
ANCA (-)	10%	5%	30%	10%

*Vasculite pauci-imune limitada ao rim, glomerulonefrite crescêntica e sem comprometimento extrarrenal aparente.

Fonte: Adaptada de Nachman e colaboradores.²⁸

TABELA 87.2 Principais características das vasculites associadas a ANCA

Vasculites associadas a ANCA	Principais características
Granulomatose de Wegener	Inflamação granulomatosa que afeta o trato respiratório e vasculite necrotizante envolvendo capilares, vênulas, arteríolas e eventualmente artérias médias. Glomerulonefrite necrotizante pode ocorrer.
Poliangeíte microscópica	Vasculite necrotizante pauci-imune envolvendo pequenos vasos (capilares, vênulas ou arteríolas) e eventualmente artérias médias. Glomerulonefrite necrotizante é muito comum. Muitas vezes compromete capilares pulmonares.
Síndrome de Churg-Strauss	Granuloma eosinofílico que compromete o trato respiratório, vasculite envolvendo pequenos vasos (capilares, vênulas ou arteríolas) e eventualmente artérias médias. Associação frequente com eosinofilia, asma e outras formas de atopia.

Fonte: Adaptada de Jennette e colaboradores.⁴

TABELA 87.3 Frequência das manifestações clínicas em casos de vasculites associadas a ANCA*

Manifestações clínicas	PAM	GW	SCS
Cutâneas	40%	40%	60%
Renais	90%	80%	45%
Pulmonares	50%	90%	70%
VAS*	35%	90%	50%
Musculoesqueléticas	60%	60%	50%
Neurológicas	30%	50%	70%
Gastrintestinais	50%	50%	50%

*VAS, vias áreas superiores.

Fonte: Adaptada de Jennette e Falk.¹⁰

Entretanto, a porcentagem de glomérulos globalmente esclerosados está associada a um prognóstico ruim.³⁴ A porcentagem de crescentes ativas, particularmente as crescentes celulares, está relacionada à recuperação da função renal,²⁸ enquanto a porcentagem de crescentes fibrosos correlaciona-se com um prognóstico ruim.³⁵ Recentemente, Berden e colaboradores³⁶ publicaram uma classificação que possibilita adequada orientação diagnóstica, terapêutica e prognóstica em casos de vasculites com ANCA positivo. Um sumário da classificação patológica e a respectiva sobrevida renal podem ser verificados nas Tabelas 87.4 e 87.5.

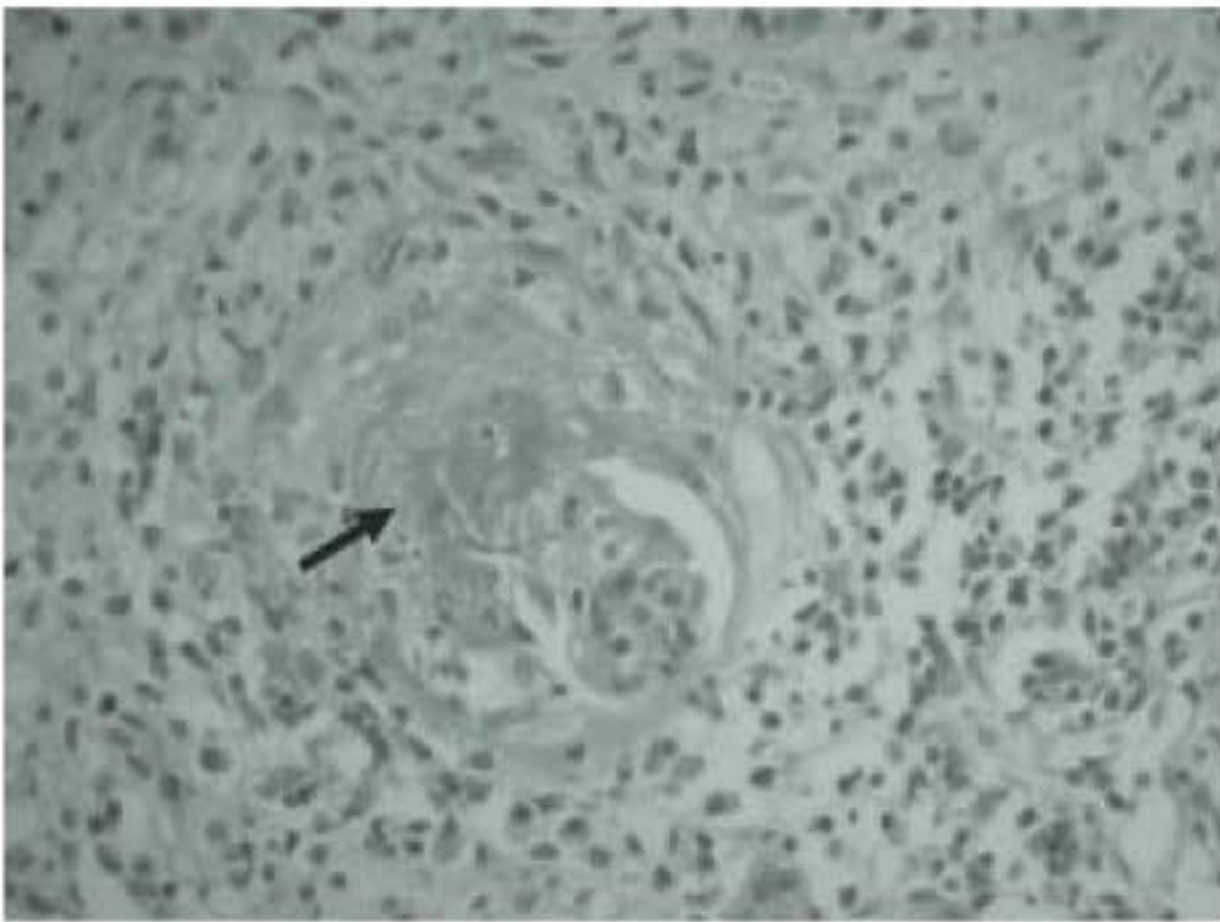


FIGURA 87.1 Glomérulo com necrose central (seta) e uma crescente celular, apresentando denso infiltrado inflamatório no interstício com plasmócitos (cobração de hematoxilina e eosina [HE], magnificação de 200x).

TRATAMENTO

Tratamento de pacientes com vasculites associadas a ANCA

O tratamento de pacientes com vasculites associadas a ANCA é prolongado, devendo haver um equilíbrio na escolha da droga, da dose e do tempo de uso para que se obtenha uma ótima relação risco-benefício.

É fundamental que se identifique com precisão a **atividade da vasculite e os pacientes com risco de recidiva**. Recidivas podem ocorrer em 30% dos pacientes³⁷ e, em 80% dos casos, nos primeiros 18 meses após a suspensão do tratamento.²⁷ Muitas vezes, a recidiva pode apresentar um quadro clínico igual ao do primeiro episódio, mas, ocasionalmente, pode ocorrer envolvimento de novos órgãos.

Os principais fatores de risco de recidiva são positividade para c-ANCA (PR-3) e envolvimento dos pulmões e das vias aéreas superiores. O risco de recidiva pode aumentar em até quatro vezes se existirem esses três fatores.²⁷

A ideia inicial de que as alterações séricas do ANCA poderiam auxiliar no diagnóstico de atividade da doença não foi confirmada por alguns estudos.^{38,39} Alguns pacientes em remissão mantêm títulos elevados, enquanto outros apresentam evidência clínica de atividade da vasculite sem elevação dos títulos.

Recomenda-se que, para o diagnóstico de recidiva, sejam realizadas medidas seriadas do ANCA e que os resultados sejam interpretados com os dados clínicos e os demais exames subsidiários.

TABELA 87.4 Classificação histopatológica de glomerulonefrites associadas a ANCA

Classe	Critérios de inclusão*
Focal	≥ 50% de glomérulos normais
Crescêntica	≥ 50% de glomérulos com crescentes celulares
Mista	< 50% normais, < 50% crescentes, < 50% glomérulos globalmente esclerosados
Esclerose	≥ 50% glomérulos globalmente esclerosados

*Requeridos para a inclusão nas quatro classes. Padrão na **imunofluorescência**: pauci-imune e na **microscopia ótica** de um ou mais glomérulos com glomerulonefrite necrotizante ou crescêntica.

Fonte: Adaptada de Berden e colaboradores.³⁶

TABELA 87.5 Sobrevida renal em casos de glomerulonefrites associadas a ANCA de acordo com a classe patológica

Classe patológica	Sobrevida renal (%)	
	1 ano	5 anos
Focal	93	93
Crescêntica	84	76
Mista	69	61
Esclerose	50	50

A sobrevida renal é de 25% para casos de esclerose em sete anos

Fonte: Adaptada de Berden e colaboradores.³⁶

O sistema de escore de atividade proposto pelo Birmingham Vasculitis Activity Score é eficiente para estabelecer a remissão da doença, mas não informa se a doença permanecerá inativa.^{40,41}

Diversos estudos têm observado que a função renal inicial e a histopatologia são os melhores indicadores da evolução clínica.^{42,43} De Lind³⁴ considera a porcentagem de glomérulos normais como um forte e possivelmente o melhor preditor histológico da evolução renal a curto e a longo prazo. Inversamente, a alta porcentagem de glomérulos esclerosados está sempre associada a um desenvolvimento desfavorável.

Deve-se suspeitar da recorrência de glomerulonefrite quando houver aumento da hematúria e elevação relativamente rápida da creatinina sérica. Contudo, o aumento da proteinúria, com elevação gradual da

creatinina, sem hematúria, indica desenvolvimento de doença crônica, e não sinal de ativação do processo inflamatório. Nesses casos, deve-se realizar biópsia renal e interpretar o resultado junto aos demais dados clínicos a fim de definir o tratamento mais adequado nessa fase da doença.

Alguns estudos foram definitivos para estabelecer a base do conhecimento atual sobre o tratamento de pacientes com VAA.⁴⁴⁻⁵⁰ As VAA, se incorretamente manejadas (p. ex., atraso no tratamento, drogas e doses inadequadas), podem ser fatais e estão associadas a altos índices de morbidade e mortalidade.

■ Tratamento específico das VAA

O tratamento de pacientes com VAA consiste em três fases: **indução, manutenção e tratamento das recidivas**.

Fase de indução

O principal objetivo, nessa fase, é que o tratamento precoce induza uma rápida remissão da doença com efeitos colaterais mínimos. Para pacientes com quadros graves, o esquema proposto é o seguinte:

Metilprednisolona ■ A dose desse medicamento é de 7 a 15 mg/kg/dia (máximo de 1 g), por três dias. Após o terceiro dia, deve-se continuar com prednisona, 1 mg/kg/dia (máximo de 80 mg/dia, no primeiro mês) por quatro a oito semanas (até remissão), com redução gradual da dose. Como opção, após a quarta semana, pode-se utilizar prednisona, em dias alternados, por mais quatro semanas. O período de tempo para a redução da dose deve ser verificado conforme cada paciente, de acordo com a resposta clínica e laboratorial.

Ciclofosfamida ■ Por muitos anos, a principal discussão sobre essa droga foi a definição do melhor regime: **dose oral diária (VO)** ou **pulsos intravenosos (IV)**. Em uma metanálise incluindo três estudos randomizados, de Groot e colaboradores⁴³ evidenciaram que a dose cumulativa nos pulsos IV era menor, e essa forma de administração produzia menos efeitos colaterais, particularmente leucopenia e infecções, e facilitava o uso concomitante de mesna para a prevenção de cistite hemorrágica. Apesar de as recidivas manifestarem-se de forma mais frequente com o uso IV, a diferença em relação ao VO não foi estatisticamente significativa, e o estudo original⁵⁰ não estabeleceu essa diferença.

Atualmente, a melhor evidência sobre a forma de utilizar ciclofosfamida foi publicada em 2009 pelo European Vasculitis Study Group (EUVAS), que recomenda a utilização de ciclofosfamida IV sob a forma de pulsos.⁵⁰ Os índices de remissão obtidos com a ciclofosfamida IV foram de 88%.

Ciclofosfamida IV

Dose inicial ■ 0,5 g/m²/superfície corporal (SC) até dose máxima de 1 g/m²/SC. Um hemograma deve ser realizado entre 13 e 15 dias (nadir da leucopenia), objetivando manter o número de leucócitos totais maiores do que 3.000/mm³. O esquema é repetido a cada **30 dias**.

Duração do tratamento ■ 6 a 12 meses conforme o caso de cada paciente. Devido à toxicidade do uso crônico de ciclofosfamida, a tendência atual é restringir o uso em seis meses, utilizando uma droga oral menos tóxica por mais 12 meses, como azatioprina (ver fase de manutenção).⁴⁵

Ciclofosfamida oral

Dose ■ 1,5 a 2 mg/kg/dia. Realiza-se prevenção da leucopenia com hemograma frequente (semanal, após, quinzenal e, a seguir, mensalmente).

Duração do tratamento ■ 6 a 12 meses conforme o caso de cada paciente. Pode-se utilizar, alternativamente, azatioprina após o sexto mês.

A toxicidade urotelial induzida pela ciclofosfamida, manifestada por cistite hemorrágica, pode ocorrer em 15 a 20% dos pacientes e é mais frequente nos pacientes que administram doses cumulativas elevadas e realizam tratamentos prolongados. Nesses casos, o uso de mesna é recomendado.³¹

Os demais efeitos colaterais da ciclofosfamida a longo prazo, como insuficiência gonadal (mais frequente em homens), mielossupressão, mielodisplasia e câncer de pele, devem ser monitorados durante e após o tratamento.

Plasmaférese ■ Existem duas condições que requerem a realização de plasmaférese – hemorragia pulmonar e disfunção renal grave, em pacientes que, na apresentação inicial, dependem de diálise. Um estudo controlado realizado em 48, pacientes com GW, PAM ou VLR observou que

a plasmaférese não foi útil para pacientes não dependentes de diálise, mas foi benéfica para os que dependem.⁵¹ O estudo do European Vasculitis Study Group (EVAS) publicado na forma de *abstract*, em 2002, evidenciou que o uso de plasmaférese foi mais efetivo do que o de metilprednisolona em pacientes com insuficiência renal aguda por VAA, apresentando melhora significativa na recuperação da função renal.⁵² Em 2007, os resultados definitivos foram publicados no estudo MEPEX,⁴⁷ realizado com 137 pacientes que apresentaram níveis de creatinina maiores do que 5,8 mg/dL, no qual a utilização de plasmaférese, comparada à de metilprednisolona intravenosa, resultou em redução de risco de desenvolvimento de doença renal crônica terminal (DRCT) de 24% em 12 meses (passou de 43 para 19%).

A realização de plasmaférese aumentou o índice de recuperação da função renal, e a sobrevida do paciente e os eventos adversos graves foram semelhantes nos dois grupos. Esses estudos sustentam o uso imediato de plasmaférese em casos de VAA com insuficiência renal aguda grave.

Embora não existam estudos controlados, o uso precoce da plasmaférese está associado à redução de mortalidade nos pacientes com hemorragia pulmonar.⁵³

O protocolo sugerido é iniciar diariamente o procedimento até que não haja mais hemorragia pulmonar e, depois, realizá-lo a cada 48 horas, totalizando 7 a 10 sessões. O esquema ideal seria substituir o plasma com uma solução de albumina a 5% e administrar duas unidades de plasma fresco no final da sessão. A plasmaférese não é indicada para pacientes que não apresentem hemorragia pulmonar.

Rituximabe ■ A administração de rituximabe está sendo avaliada como tratamento de indução da vasculite ANCA-positivo em dois estudos, o RITUXVAS⁵⁴ e o RAVE.⁵⁵ Os resultados iniciais evidenciaram que o uso de rituximabe, comparado ao de ciclofosfamida para indução de remissão da vasculite, apresenta resultados semelhantes. No estudo RITUXVAS, a mortalidade em um ano foi elevada nos dois regimes – 18%. Embora essa droga seja promissora, a evidência ainda é limitada, restringindo-se a pacientes com vasculite refratária à ciclofosfamida. Recomenda-se que esses estudos sejam ampliados e que seja realizada uma análise rigorosa dos desfechos.^{56,57}

Outras opções de tratamento para pacientes com a forma limitada da doença

Sulfametoxazol/trimetropim. O regime terapêutico para os pacientes com doença limitada e sem fatores de prognóstico ruim deve ser constituído por esquemas menos tóxicos. Alguns estudos sugerem o uso de sulfametoxazol/trimetropim em casos de GW como tratamento de indução e eventualmente na manutenção em pacientes com doença limitada. A redução na frequência das infecções induzidas pelo sulfametoxazol/trimetropim, provavelmente pela eliminação do estafilococo áureo, tende a diminuir as recidivas em alguns pacientes.³¹

Metotrexato. Em estudo não controlado, realizado em pacientes com GW, o uso de **metotrexato** associado ao de prednisona apresentou índice de remissão comparável aos obtidos com ciclofosfamida,⁵⁸ mesmo em pacientes com glomerulonefrite,⁵⁹ mas o índice de recidiva com a administração de metotrexato é elevado – 70% comparado a 47% com ciclofosfamida.⁶⁰ A maioria dos estudos com essa droga foram efetuados em pacientes com GW que não apresentaram envolvimento renal ou naqueles com glomerulonefrite, mas com função renal preservada.

Corticosteroides. Os corticosteroides foram testados como droga de primeira linha em pacientes sem fatores de prognóstico desfavorável pelo French Vasculitis Study Group.⁴⁸ A droga induziu remissão prolongada em aproximadamente 50% dos casos, sendo que os demais necessitaram de terapia imunossupressora adicional. Tanto a utilização de **azatioprina** quanto a de **ciclofosfamida** foram efetivas em indivíduos resistentes à terapia com corticosteroide. Dessa forma, o uso isolado de corticosteroide não é indicado em casos de VAA devido ao baixo índice de resposta terapêutica.

Micofenolato mofetil. Em um estudo-piloto, a administração de micofenolato mofetil foi segura e eficaz em 9 de 10 pacientes com VAA, mas com doença resistente ou recorrente.⁶¹ Em outro estudo recente, realizado em pacientes com GW ou PAM e doença renal leve a moderada, o uso do micofenolato mofetil foi uma alternativa segura tanto no tratamento de **indução** quanto de **manutenção**.⁶² Esses dados, entretanto, ainda são considerados preliminares.

Fase de manutenção

O tratamento de manutenção foi avaliado com várias drogas, incluindo ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato

mofetil, metotrexato e leflunomida.^{45,48,49,60} Muitos autores utilizam, nessa fase, a **azatioprina**, enquanto outros recomendam o uso de **metotrexato**.

O French Vasculitis Study Group comparou o efeito dessas duas drogas no tratamento de pacientes com GW e PAM, concluindo que nenhuma delas é mais eficiente do que a outra na manutenção da remissão, porém os efeitos colaterais do metotrexato ocorrem com mais frequência e gravidade.⁴⁸ Um estudo recente do EUVAS, comparando micofenolato mofetil e azatioprina para prevenção de recidivas da VAA, evidenciou que o micofenolato foi menos eficaz nesse desfecho, com mesma proporção de eventos adversos.⁶³

Sendo assim, a tendência é utilizar azatioprina na manutenção, devido à baixa toxicidade e à comprovada eficácia na prevenção de recidiva da VAA.

Não há um consenso na literatura sobre a duração do tratamento com corticosteroide em casos de VAA. O grupo de Chapel Hill,²⁹ na maioria dos casos, suspende a droga após 16 semanas de tratamento, enquanto investigadores europeus utilizam doses baixas por muitos anos.^{48,49,63}

Tratamento de pacientes com recidiva da vasculite associada a ANCA

A recidiva da glomerulonefrite crescêntica associada a ANCA ocorre em 30 a 50% dos pacientes que atingem remissão após completar a terapia de indução. A maioria dos pacientes apresenta remissão sustentada ou um ou mais episódios de recidiva, mas, em alguns, a doença persiste com atividade de baixo grau a longo prazo.⁶⁴ Devido à acentuada toxicidade da imunossupressão prolongada, a escolha da droga e do período de tempo para controle da doença deve ser realizada de forma individual, sendo, muitas vezes, um desafio para o clínico.⁶⁵

O tratamento de recidivas infrequentes na intensidade de um quadro agudo grave de GNRP consiste em repetir o protocolo inicial, utilizando-se ciclofosfamida IV, metilprednisolona IV, seguido de prednisona VO e plasmaférese, se indicado. Nos pacientes que apresentam alto índice de recidivas, recidiva precoce ou que mantêm alguma atividade de doença clínica e laboratorial, indica-se tratamento de manutenção. A administração de azatioprina é uma opção segura e menos tóxica, devendo-se considerar o uso de micofenolato mofetil e rituximabe como alternativas para a doença persistente ou refratária.⁶⁵

PROGNÓSTICO

Fatores preditivos de sobrevida renal e do paciente

Análises a longo prazo de pacientes com VAA evidenciaram que idade superior a 50 anos e envolvimento pulmonar e renal aumentam quatro vezes o risco de doença renal crônica em estágio terminal (DRCT).

Em relação à sobrevida do paciente, a hemorragia pulmonar aumenta nove vezes o risco relativo de morte e quatro vezes quando os ANCA são anti-PR3. No estudo de Hogan e colaboradores,⁶⁶ nível de creatinina sérica inicial, afrodescendência e esclerose arterial na biópsia foram fortes preditores de menor sobrevida renal.

Entretanto, 50% dos pacientes que dependem de diálise restabelecem a função renal com o tratamento, o que justifica tratar todos os pacientes independentemente do nível de creatinina inicial. O risco de desenvolvimento de DRCT é exatamente a mudança na taxa de filtração glomerular nos primeiros quatro meses de tratamento.⁶⁴ Outro fator importante é a resistência ao tratamento imunossupressor, que foi preditiva de progressão para DRCT em média dois meses após o início da terapia de indução.⁶⁵

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro clínico dessa paciente do sexo feminino, com mais de 50 anos de idade, sintomas e sinais sistêmicos (febrícula, fadiga, emagrecimento), episódios de hemoptise, oligoanúria e congestão pulmonar sugere uma vasculite sistêmica manifestada pela síndrome pulmão-rim. Os exames laboratoriais confirmam o diagnóstico de glomerulonefrite rapidamente progressiva (insuficiência renal grave, hematúria, proteinúria, cilindros hemáticos), e o raio X de tórax com infiltrado alveolointersticial bilateral indica alveolite hemorrágica, possivelmente associada à congestão pulmonar pela insuficiência renal oligoanúrica. A ocorrência de anemia acentuada é comum na fase aguda da doença. Indica-se tratamento imediato da insuficiência renal aguda com hemodiálise, e, nesse momento, é importante a indicação precoce de biópsia renal para definir o diagnóstico histológico. A positividade para c-ANCA em título alto e a histologia evidenciando uma glomerulonefrite necrotizante segmentar com crescentes caracterizam uma vasculite sistêmica de pequenos vasos ANCA-positivo (VAA) em atividade. É incomum a existência de granuloma no te-

cido renal ou respiratório, que confirmaria o diagnóstico etiológico de granulomatose de Wegener, hipótese mais provável pelo gênero, pela faixa etária da paciente e pelo tipo de ANCA (citoplasmático). O tratamento específico em casos de VAA, na fase de indução, deve ser imediato e consiste em pulsoterapia com metilprednisolona, 1 g, IV, por três dias, seguido de prednisona oral, 1 mg/kg/dia, durante seis semanas, com redução progressiva até 5 mg/dia, e plasmaférese (7 a 10 sessões), em seguida, ciclofosfamida sob a forma de pulsoterapia, na dose inicial de 0,5 g/m² SC (filtração glomerular menor do que 30 mL/min) e, após, doses mensais de 0,5 a 1 g/m² SC, até o sexto mês. A avaliação dos seios da face por tomografia computadorizada identifica sinusite aguda, tratada com sulfametoxazol associado a trimetopim, que são mantidos profilaticamente a fim de reduzir a recidiva da VAA. Após três semanas do início do tratamento, a paciente apresenta melhora progressiva da função renal, e a diálise é suspensa. A função renal é restabelecida no segundo mês, e, no sexto mês, é iniciado o tratamento de manutenção com azatioprina em substituição à ciclofosfamida. O uso de prednisona é suspenso no sexto mês. Após 18 meses, a administração de azatioprina é suspensa, e a paciente mantém creatinina de 1,1 mg/dL. É importante monitorar sinais clínicos e laboratoriais de recidiva da VAA nessa paciente; caso ela ocorra na mesma intensidade que o surto inicial, deve ser tratada com protocolo semelhante.

REFERÊNCIAS

- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
- Watts RA, Scott DG. Epidemiology of the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(1):11-6.
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, et al. No difference in the incidence of vasculitides between north and south Germany: First results of the German vasculites register. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(5):540-9.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92.
- Lie JT. Classification of systemic vasculitis. In: Churg A, Churg J, editors. *Systemic vasculitides.* New York: Igaku-Shoin; 1991. p. 159-79.
- Churg J. Large vessel vasculites. *Clin Exp Immunol.* 1993;93 Suppl 1:11-2.
- Kirkland GS, Savige J, Wilson D, Heale W, Sinclair RA, Hope RN. Classical polyarteritis nodosa and microscopic polyarteritis with medium vessel involvement: a comparison of the clinical and laboratory features. *Clin Nephrol.* 1997;47(3):176-80.
- Gribetz D, Landing B, Larson E. Kawasaki disease: mucocutaneous lymph node syndrome (MCLNS). In: Churg A, Churg J, editors. *Systemic vasculitides.* New York: Igaku-Shoin; 1991. p. 257-72.

9. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis*. 1994;24(1):130-41.
10. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1512-23.
11. Jennette JC, Tomas BD, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol*. 2001;18(1):3-13.
12. Ronco P, Mougenot B, Bindi P, Noel LH, Mignon F, Lesavre P. Idiopathic extracapillary glomerulonephritides without immune deposits are vascularitides: clinical and serologic analysis. *Bull Acad Natl Med*. 1993;177(3):481-94.
13. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):606.
14. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985;1(8426):425-9.
15. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*. 1989;135(5):921-30.
16. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, Hack CE, van den Ende ME, Kallenberg CG, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest*. 1989;84(5):1577-87.
17. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 1988;318(25):1651-7.
18. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998;53(3):743-53.
19. Yang JJ, Tuttle RH, Hogan SL, Taylor JG, Phillips BD, Falk RJ, et al. Target antigens for anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) are on the surface of primed and apoptotic but not unstimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(1):165-72.
20. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002;110(7):955-63.
21. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood*. 2005;106(6):2050-8.
22. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4115-9.
23. Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF, Quintanilla-Martinez L, Colby TV, Specks U, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood*. 2004;104(5):1411-8.
24. Gomez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol*. 2009;175(5):1790-8.
25. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med*. 2008;14(10):1088-96.
26. Salama AD, Pusey CD. Shining a LAMP on pauci-immune focal segmental glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2009;76(1):15-7.
27. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Determinants outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int*. 2002;62(5):1732-42.
28. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Vasculitic disease of the kidney. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1748-75.
29. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(5):745-52.
30. Stegeman CA, Kallenberg CMK. Pathogenesis of angiitis. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Christopher G, et al., editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University; 2005. p. 741-52.
31. Gaskin G. Systemic Vasculitis. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Christopher G, et al., editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University; 2005. p. 766-96.
32. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(2):65-81.
33. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid MC, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. A systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-10.
34. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis. A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2264-74.
35. de Lind van Wijngaarden RA. ANCA-associated glomerulonephritis: insights into etiology, pathogenesis and prognosis [tese]. Leiden: Leiden University Medical Center; 2009. p. 88-103.
36. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36.
37. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):33-9.
38. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2025-33.
39. Ara J, Mirapeix E, Rodriguez R, Saurina A, Darnell A. Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(7):1667-72.
40. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671-8.

41. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum.* 2001;44(4):912-20.
42. Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):96-104.
43. de Groot K, Adu D, Savage CO; EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(10):2018-27.
44. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med.* 1990;113(9):656-63.
45. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dado-niené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
46. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Grego-rini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461-9.
47. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2180-8.
48. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2790-803.
49. Hiemstra T, Walsh M, de Groot K, Huser T, Mahr A, Pagnoux C, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil vs. azathioprine for maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis (IMPROVE). *AP-MIS.* 2009;117(Suppl. 127):77-8.
50. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
51. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40(4):757-63.
52. Gaskin G, Jayne DR. European Vasculitis Study Group: adjunctive plasma exchange is superior to methylprednisolone in acute renal failure due to ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2A.
53. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1149-53.
54. Jones R, Walsh M, Jayne D. European Vasculitis Study Group: randomised trial of rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis: RITUXVAS. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:61A.
55. Stone JH, Merkel PA, Seo P. The RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE). *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):S204.
56. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.
57. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
58. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum.* 1995;38(5):608-13.
59. Langford CA, Talar W, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1836-40.
60. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1087-91.
61. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(12):2725-32.
62. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement: a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):445-53.
63. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate vs. azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. European Vasculitis Study Group (EUVAS). *JAMA.* 2010;304(21):2381-8.
64. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):621-31.
65. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol.* 2007;29(4):459-74.
66. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):23-32.

Doença renal policística autossômica dominante

*Ane Cláudia Fernandes Nunes
Elvino Barros*

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 24 anos, branco, após acidente de trânsito com motocicleta, foi atendido no hospital, apresentando múltiplas escoriações. A partir da avaliação clínica e radiológica, foi verificado que não havia fraturas ou outras lesões significativas, e o paciente teve alta da emergência. Antes de deixar a sala da emergência, o paciente observou que sua urina estava avermelhada. O médico plantonista foi comunicado e suspeitou que houvesse lesão renal traumática; por isso, encaminhou o paciente para realização de arteriografia de urgência. O exame evidenciou apenas múltiplos cistos renais. O paciente recebeu alta da emergência com orientação de continuar o acompanhamento nefrológico. Foi internado, no dia seguinte, em outro hospital para investigação, e obteve diagnóstico de contusão abdominal. Apresentou dores generalizadas e dor lombar à direita. Na urografia excretora e na cistografia, foi observado quadro radiológico de rins policísticos, sem evidência de outras alterações significativas nos rins, nos ureteres e na bexiga. Na história familiar, relatou que sua mãe era portadora de nefropatia e necessitava de hemodiálise, tendo falecido de carcinoma de mama aos 67 anos de idade. A mãe era portadora de hipertensão arterial sistêmica desde os 25 anos de idade e iniciou programa regular de hemodiálise aos 44 anos.

DEFINIÇÃO

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) consiste na nefropatia hereditária mais comum, sendo caracterizada principalmente por desenvolvimento e crescimento bilateral de cistos renais globulares e focais que aumentam em número e tamanho conforme a idade. Embora o comprometimento renal seja a característica mais acentuada, há um número variado de desfechos sistêmicos potenciais associados à DRPAD que devem ser considerados na investigação diagnóstica. O envolvimento hepático, pancreático, cerebrovascular e/ou outros sinais e sintomas extrarrenais que possam causar complicações significativas devem ser analisados de forma cuidadosa nos pacientes potencialmente portadores de DRPAD.

Recentemente, os critérios de diagnóstico da DRPAD foram redefinidos por Pei e colaboradores,¹ e a adoção de critérios mais precisos referentes às faixas etárias dos pacientes aumentou o valor preditivo do diagnóstico por exame de imagem por meio da ultrassonografia (Fig. 88.1). Além disso, a inclusão de testes genéticos, como os estudos de ligação gênica ou o sequenciamento direto do DNA, também possibilitaram a identificação de novos casos com mais exatidão. Esses avanços, por sua vez, estão contribuindo de forma crucial para o entendimento da DRPAD, inclusive entre os pacientes que não apresentam história familiar da doença, que totalizam cerca de 10% de todos os casos, sugerindo que a existência de novas mutações nos genes associados à doença é um fator que deve ser considerado no processamento do diagnóstico.

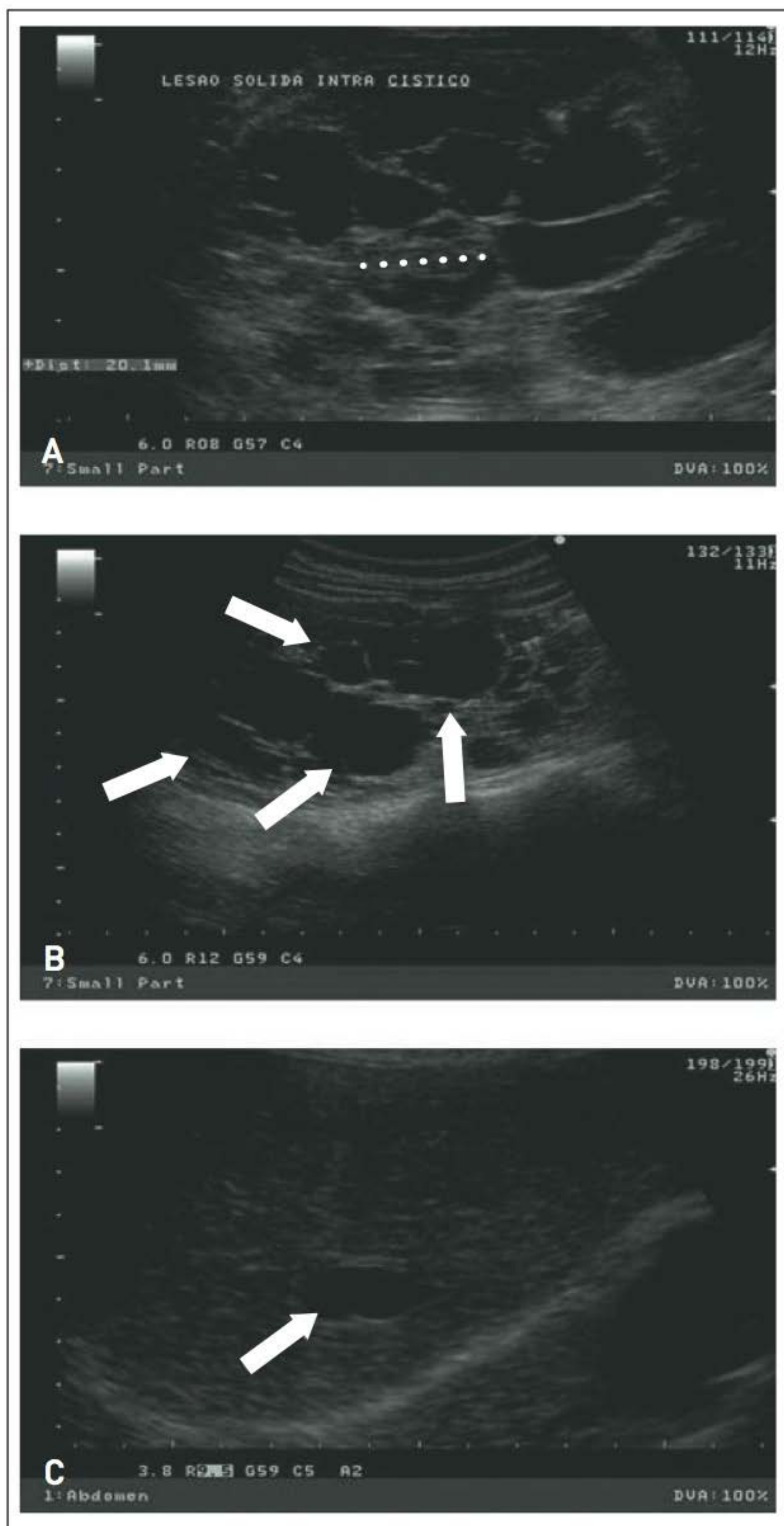


FIGURA 88.1

Exame de imagem obtido por ultrassonografia evidenciando diversos cistos renais bilaterais e cisto hepático isolado. (A) Múltiplos cistos no rim direito de um paciente adulto do sexo masculino. Nota-se lesão sólida intracística (linha pontilhada) (B) Múltiplos cistos no rim esquerdo do mesmo paciente adulto do sexo masculino. As setas indicam cistos de dimensões variadas. (C) Cisto hepático isolado (seta) observado no mesmo paciente de A e B.

EPIDEMIOLOGIA

A DRPAD apresenta uma prevalência mundial de 1:400 a 1:1.000, sendo considerada uma das doenças humanas hereditárias mais comuns e a doença renal monogênica

mais frequente. Talvez, por essa razão, a DRPAD seja bastante estudada, tanto em termos clínicos quanto em relação a sua patogênese celular e molecular.

A doença causa cerca de 3 mil hospitalizações por ano, nos Estados Unidos, determinando a realização de diálise crônica em 8 a 10% da população norte-americana. Na Europa, entre 9 e 10% dos pacientes submetidos à hemodiálise apresentam rins policísticos. Na Ásia, por sua vez, é interessante observar que a prevalência é menor, sendo diagnosticada essa condição somente em 2,5 a 3,2% dos pacientes em tratamento dialítico. Aproximadamente 5.000 a 6.000 novos casos da doença são diagnosticados por ano, nos Estados Unidos, sendo 40% desses casos descobertos em torno dos 45 anos.

No Brasil, estima-se a existência de cerca de 60 mil pacientes em tratamento para doença renal crônica terminal (DRCT). De acordo com o levantamento realizado, em 1991, na grande São Paulo, em um total de 2.905 pacientes analisados, 87 apresentaram rins policísticos como diagnóstico, submetendo 3% do total de pacientes a tratamento dialítico.² Outro estudo brasileiro que foi desenvolvido no sul do Brasil, efetuado com pesquisa a campo, aponta que 7,5% dos pacientes em programa dialítico são afetados pela DRPAD.³ No entanto, esse dado difere do obtido em estudo realizado na população norte-americana no mesmo período, e o United States Renal Data Service atribui 3% para o valor aproximado dos casos de DRPAD identificados entre os pacientes com DRCT no ano de 2009. Ressalta-se que o índice norte-americano foi obtido a partir de análises de banco de dados públicos, e não em uma pesquisa detalhada a campo. Desse forma, deve-se considerar que o número de casos de DRPAD, na maioria das análises apresentadas, é subestimado.

De um modo geral, são necessários dados relativos às populações africanas ou afrodescendentes, e também são escassos os dados sobre populações latino-americanas. Alguns dados epidemiológicos da doença renal policística constam na Tabela 88.1.

Aproximadamente 50% dos pacientes com DRPAD desenvolvem DRCT até os 60 anos. Na maioria dos casos, o acompanhamento clínico regular é fundamental, e a adoção de um método de terapia renal substitutiva (TRS – hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante) torna-se indispensável no tratamento.

ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES

Embora apresente uma penetrância presumível de 100%, a DRPAD é considerada heterogênea geneticamente, sendo causada por mutações em um dos dois genes sabidamente associados à doença: *polycystic kidney disease*

TABELA 88.1 Percentual da DRPAD entre os pacientes com DRCT em diferentes grupos étnicos nas últimas décadas

% DRPAD	Etnia	População	Referência	Ano
2,75	Eurodescendente	Norte-americana	Iglesias e colaboradores ⁴	1983
9	Branca	Europeia	Dalgaard e Soren ⁵	1989
8-10	Eurodescendente	Norte-americana	Gabow ⁶	1993
3	Eurodescendente	Brasileira	Sesso e colaboradores ²	1994
2,5	Asiática	Japonesa	Higashira e colaboradores ⁷	1998
10	Branca	Europeia	Glassberg e colaboradores ⁸	1998
3,2	Asiática	Chinesa	Hwang e colaboradores ⁹	2000
7,5	Eurodescendente	Brasileira	Nunes e colaboradores ³	2008
6,1	Eurodescendente	Norte-americana	United States Renal Data System ¹⁰	2009
1,6	Afrodescendente	Norte-americana	United States Renal Data System ¹⁰	2009
1,5	Ameríndios	Norte-americana nativa	United States Renal Data System ¹⁰	2009
2,5	Asiodescendente	Norte-americana	United States Renal Data System ¹⁰	2009
4,4	Eurodescendente	Norte-americana	Harris e Torres ¹¹	2009

1 (*PKD1*), localizado na região cromossômica 16p13.3, e *polycystic kidney disease 2* (*PKD2*), mapeado em 4q21. As Figuras 88.2 e 88.3 ilustram esses genes. A maioria dos casos (80 a 85%) resulta de mutações em *PKD1*, causando a DRPAD tipo 1 (*DRPAD1*). Nos demais pacientes (15 a 20%), as mutações são identificadas em *PKD2* e originam a DRPAD tipo 2 (*DRPAD2*).

A existência de um locus adicional relacionado à DRPAD foi sugerida por estudos realizados em famílias

relatadas como não ligadas exclusivamente a *PKD1* ou a *PKD2*. Contudo, deve-se atentar para essa hipótese, pois os casos que a sustentavam parecem, na verdade, representar condições peculiares da expressão dos genes *PKD1* e *PKD2*, como a identificação de heterozigotos compostos para mutações em ambos os genes *PKD1* e *PKD2*. Além disso, faltam confirmações dos achados observados para as demais famílias referidas como não ligadas a esses locus.

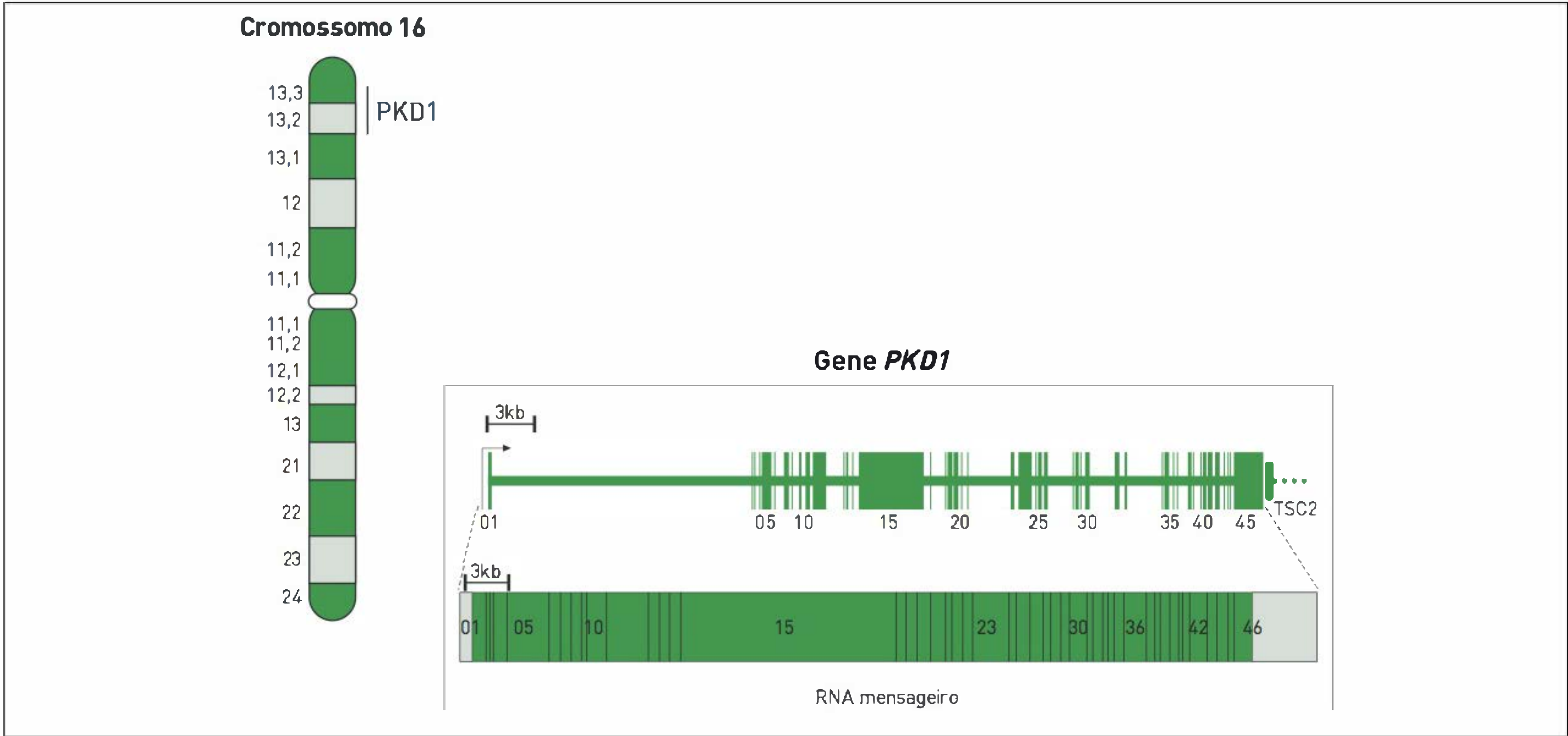


FIGURA 88.2

Representação esquemática da localização cromossômica e da estrutura do gene *PKD1*.

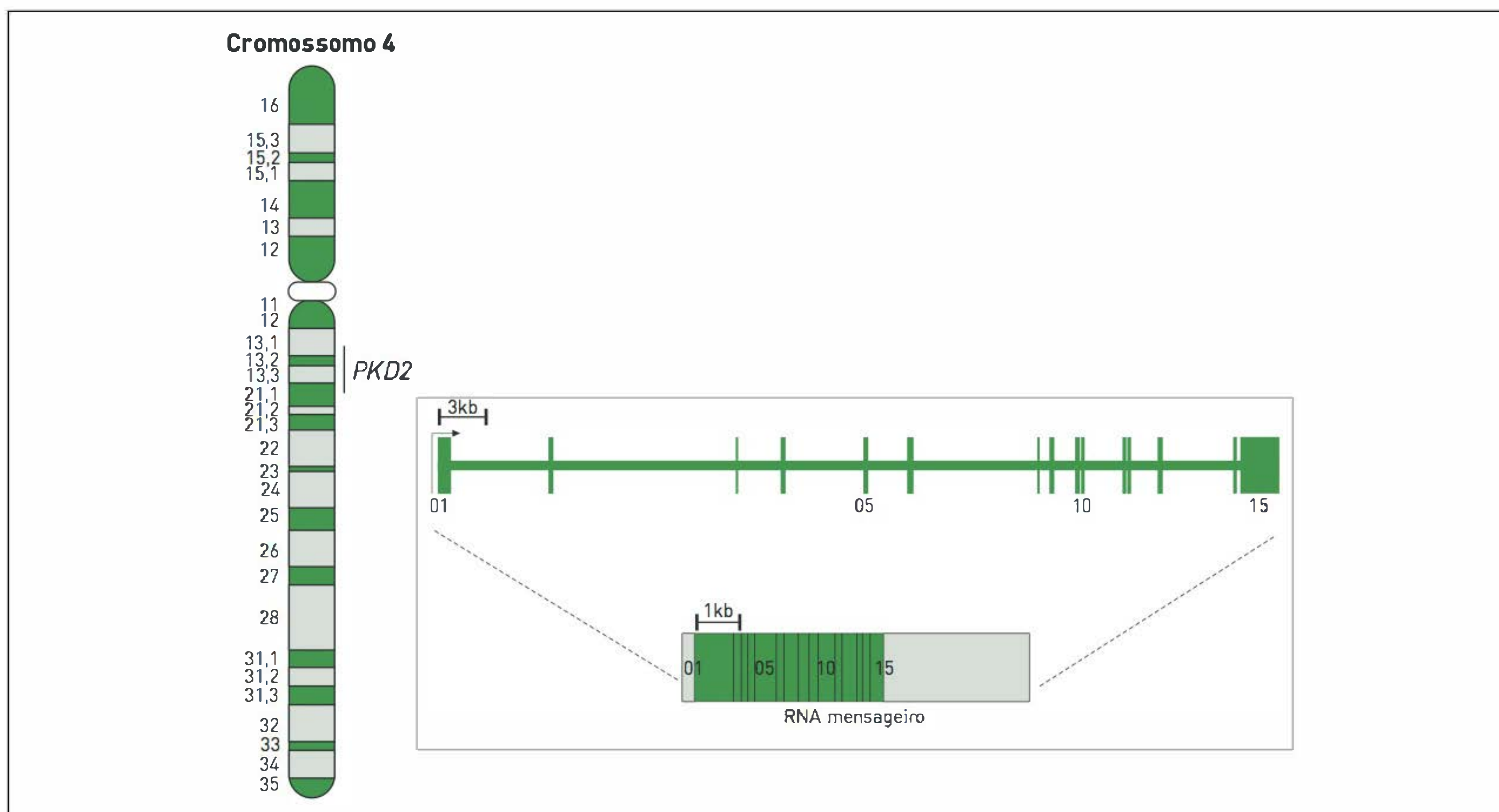


FIGURA 88.3

Representação esquemática da localização cromossômica e da estrutura do gene *PKD2*.

O gene *PKD1* abrange 46 éxons distribuídos ao longo de um segmento genômico com cerca de 52 kb (Fig. 88.2), produzindo um RNA mensageiro de 14,2 kb e associado a um quadro de leitura aberta de aproximadamente 12,9 kb. O gene *PKD1* codifica a policistina-1 (PC1), uma glicoproteína integral de membrana de 4.303 aminoácidos. A PC1 apresenta uma grande porção extracelular amino-terminal, com cerca de 3.000 aminoácidos, 11 domínios transmembrana e uma porção carboxiterminal intracelular curta. A porção extracelular apresenta uma combinação complexa de domínios, aparentemente envolvidos em interações proteína-proteína e proteína-carboidrato. Esse conjunto de domínios compreende 16 cópias de uma repetição de 80 aminoácidos semelhante a regiões da imunoglobulina, os domínios PKD, uma sequência sinal, segmentos de repetições ricas em leucina, um domínio WSC, domínios de ligação à lectina tipo C e LDL-A, além de um domínio *receptor for egg jelly* (REJ) e um domínio G-protein-coupled receptor proteolytic site (GPS).

Alguns domínios apresentam características particularmente importantes. O domínio REJ, por exemplo, parece desempenhar um papel regulatório na molécula, enquanto o domínio GPS parece ser essencial para a clivagem da proteína, um processo com consequências estruturais e funcionais renais significativas. A porção carboxiterminal da PC1, por sua vez, contém diversos sítios de fosforilação e um domínio helicoidal envolvido em interações proteína-proteína, denominado *coiled-coil*.

Esse domínio é responsável pela interação física entre as porções carboxiterminais da policistina-1 e da policistina-2 (PC2), o produto do gene *PKD2*. Estudos recentes evidenciam que a extremidade carboxiterminal também pode ser clivada e migrar para o núcleo da célula. A existência desses vários componentes estruturais/funcionais indica que a PC1 constitui-se em uma molécula grande e multifuncional, apresentando características tanto de receptor de membrana quanto de molécula de adesão que interage com a PC2 no epitélio tubular.

O gene *PKD2* (Fig. 88.3) expressa um RNA mensageiro de 5,4 kb que codifica um polipeptídeo de 968 aminoácidos, a PC2. Esta contém seis domínios transmembrana, e ambas as caudas, amino e carboxiterminais, são intracitoplasmáticas.

Além disso, a PC2 apresenta homologia com os seis últimos domínios transmembrânicos da PC1. Juntas, as policistinas formam uma subfamília à parte (TRPP) dos canais TRP (receptor de potencial transiente). A PC2 funciona, ainda, como um canal de cátions não seletivo permeável a Ca^{++} , cuja atividade é regulada pela PC1. Destaca-se também a presença de um domínio *EF hand* na porção carboxiterminal da PC2, envolvido na ligação ao Ca^{++} (Fig. 88.4).

Embora a DRPAD apresente um padrão de herança gênica evidentemente dominante, no âmbito celular/molecular, a expressão dos alelos mutantes envolvidos com a doença é recessiva. Nesse sentido, a hipótese mais aceita

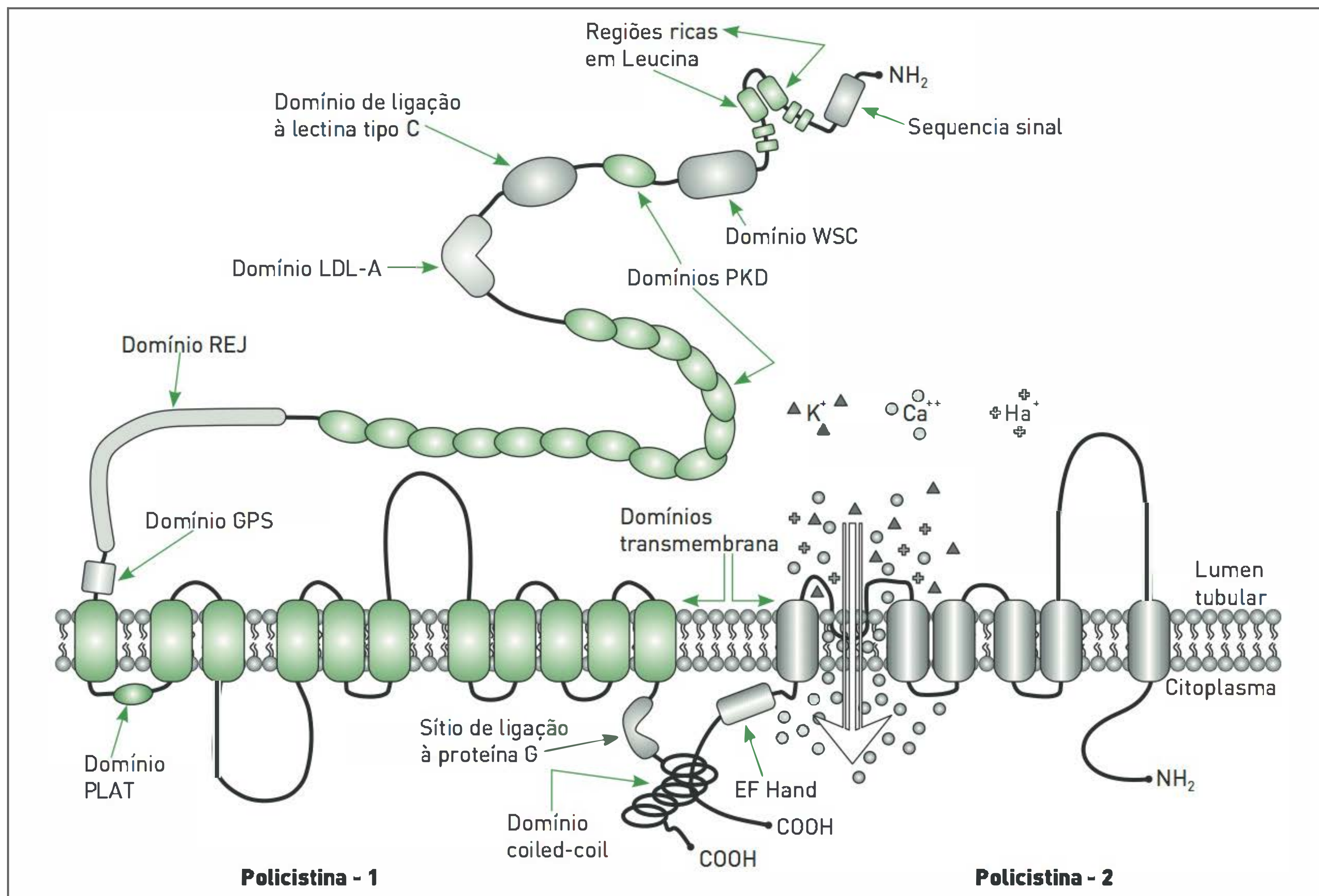


FIGURA 88.4

Representação esquemática das polycistinas (PC1 e PC2) na membrana celular.

propõe que sejam necessários dois eventos mutacionais independentes para o desenvolvimento da DRPAD.

Embora ambas as formas sejam similares em seus fenótipos, a DRPAD1 é mais grave do que a DRPAD2, sendo que as medianas de idade de diagnóstico e de desenvolvimento de DRCT são mais baixas. Além disso, o paciente com DRPAD1 apresenta mais propensão a hipertensão arterial, hematuria e infecções do trato urinário. O desenvolvimento precoce de um número maior de cistos nos pacientes portadores de DRPAD1 parece explicar o fato de essa forma ser mais grave do que a DRPAD2, uma vez que parece não haver diferença entre as duas condições quanto à rapidez de formação e/ou expansão cística. Em termos fenotípicos, a DRPAD apresenta grande variabilidade entre diferentes famílias e também entre membros de uma mesma família. Casos de recém-nascidos de famílias portadoras de DRPAD, com sinais estabelecidos da doença, são bons exemplos dessa variabilidade.

Vários estudos concordam que esse modelo de dois eventos, também conhecido como segundo golpe (*second hit*), pode explicar o mecanismo focal e heterogêneo da formação cística da DRPAD no rim e no fígado (Fig. 88.5). Esse pro-

cesso, que pode ser aplicado em ambas as formas genéticas da doença (DRPAD1 e DRPAD2), tem como primeiro golpe a mutação germinativa herdada de um dos progenitores e presente em todas as células tubulares renais do paciente, enquanto o segundo evento é representado por uma mutação somática no alelo previamente normal do gene.

Além do locus gênico envolvido na doença, a posição intragênica da mutação germinativa e a natureza de algumas mutações podem explicar a variação clínica interfamiliar, mas não o fato de indivíduos com uma mutação germinativa comum apresentarem fenótipos significativamente distintos. O tipo específico da mutação presente parece não se correlacionar com o fenótipo de uma forma determinante, mas mutações localizadas na porção 5' do gene *PKD1* foram associadas à evolução para DRCT mais precoce do que outras posicionadas na porção 3' do mesmo gene. Além disso, houve mais prevalência de aneurismas cerebrais em pacientes com mutações na região 5' de *PKD1*.

Recentemente, alguns estudos em modelos animais estão fundamentando a hipótese de que haja ainda um terceiro golpe (*third hit*) envolvido no desenvolvimento da DRPAD (Fig. 88.6).

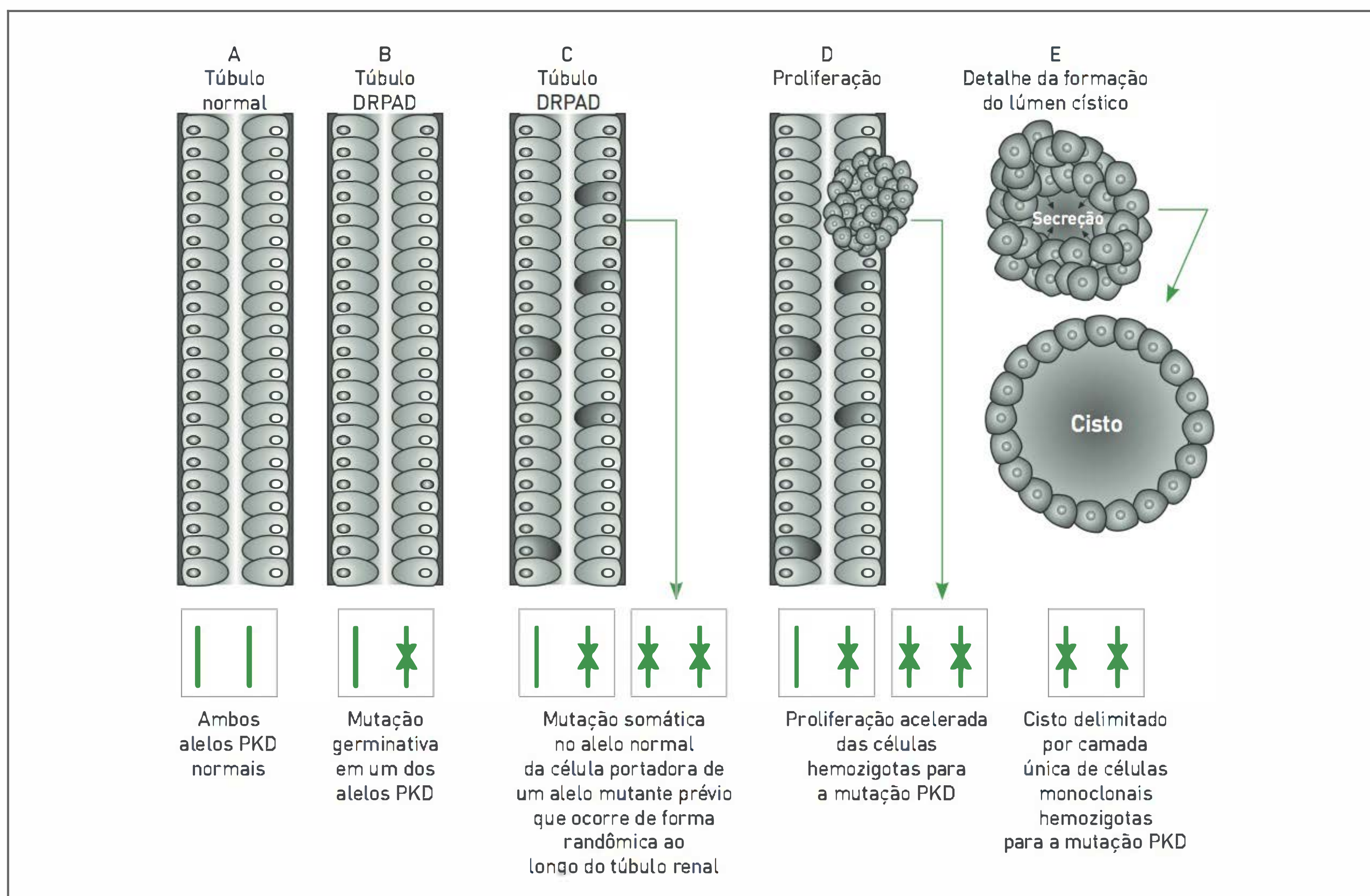


FIGURA 88.5

Representação esquemática do modelo de dois golpes na formação cística em casos de DRPAD.

De acordo com essa hipótese, a base genética associada a eventos que podem acelerar a cystogênese no rim adulto pode contribuir para a variabilidade clínica da DRPAD e seu prognóstico. Experimentos realizados em modelos animais com isquemia/reperfusão evidenciaram que a lesão isquêmica pode ser considerado como golpe adicional para a formação de cistos renais.

De fato, observações comparativas entre gêmeos univitelinos e irmãos regulares apontam que o desenvolvimento da doença renal é heterogêneo mesmo entre indivíduos com herança gênica semelhante. Outro aspecto importante é o fato de que mecanismos de diferentes naturezas, que podem influenciar a taxa de mutações somáticas sobre células epiteliais tubulares renais, podem potencialmente interferir na gravidade do fenótipo renal, contribuindo também para a variabilidade observada na DRPAD.

MECANISMOS DE FORMAÇÃO DOS CISTOS RENAIS

Dois aspectos devem ser considerados na formação cística da DRPAD: a proliferação das células tubulares e a secre-

ção de líquido destas. As bases fisiopatológicas para esses eventos dependem, em grande parte, da participação das policistinas 1 e 2 (PC1 e PC2). A interação entre PC1 e PC2 é consistente com a existência de uma via comum que possivelmente é alterada no desenvolvimento da DRPAD. O complexo policistínico (PC1/PC2) localiza-se nos cílios apicais primários de células epiteliais tubulares renais, onde aparentemente age como um mecanossensor que pode identificar estímulos físicos e/ou suas variações, particularmente o fluxo de fluido tubular. Esse processo parece ser mediado pelo influxo de Ca^{++} por meio de PC2, o que induziria a liberação de Ca^{++} a partir de estoques intracelulares (Fig. 88.7).

A redução do aporte intracelular de Ca^{++} , observada nas células mutantes para DRPAD, parece determinar o desequilíbrio homeostático desse cátion. Essa alteração, por sua vez, está associada à elevação dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), conforme observado em modelos *in vitro*. Ao contrário de células renais epiteliais normais, em células DRPAD, o AMPC estimula a via MAPK/ERK (mitogen-ativated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) e induz a proliferação celular (Fig. 88.8). Além disso, observou-se que AMPC pode estimular secreção tran-

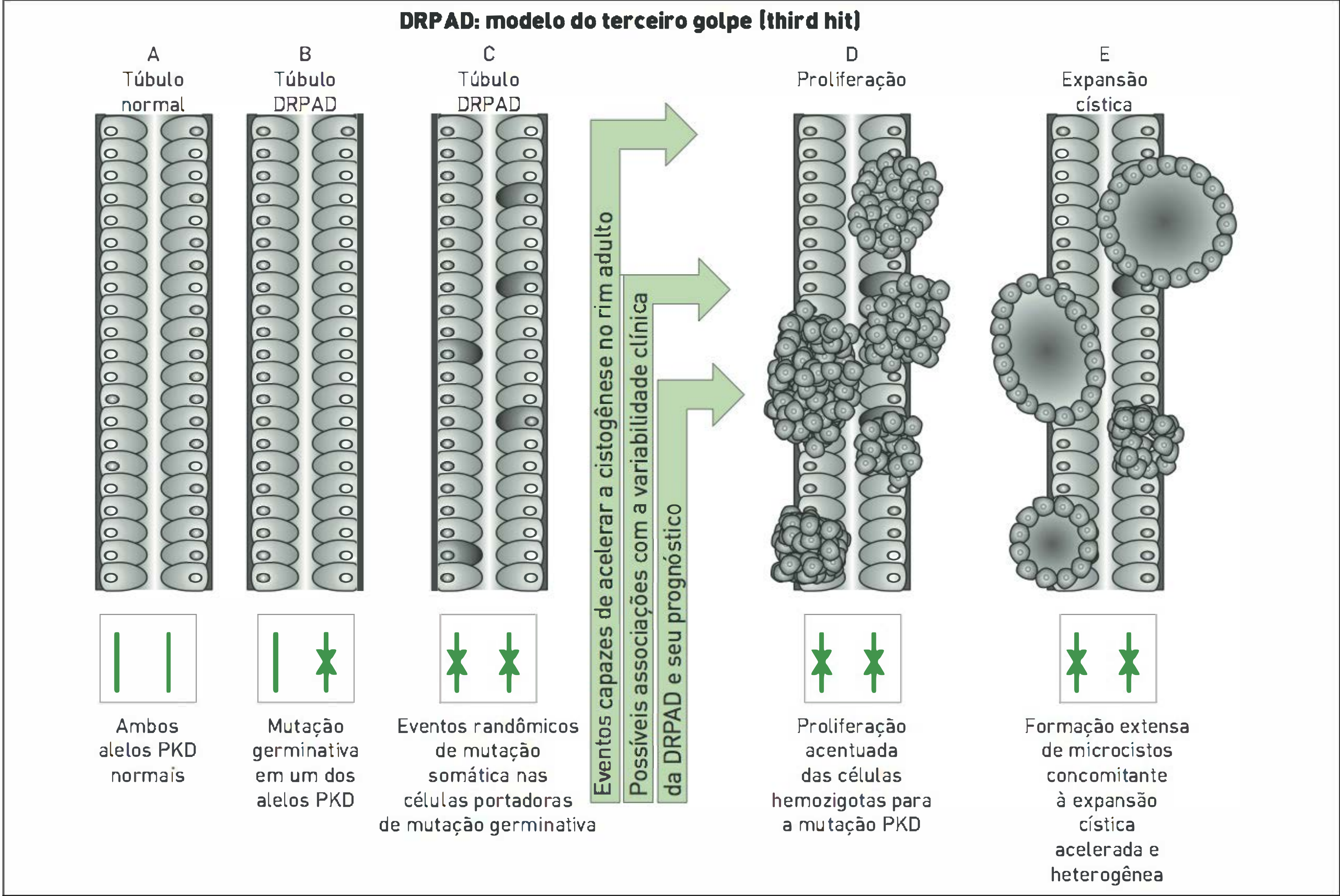


FIGURA 88.1
Representação esquemática do modelo de terceiro golpe na formação cística em casos de DRPAD.

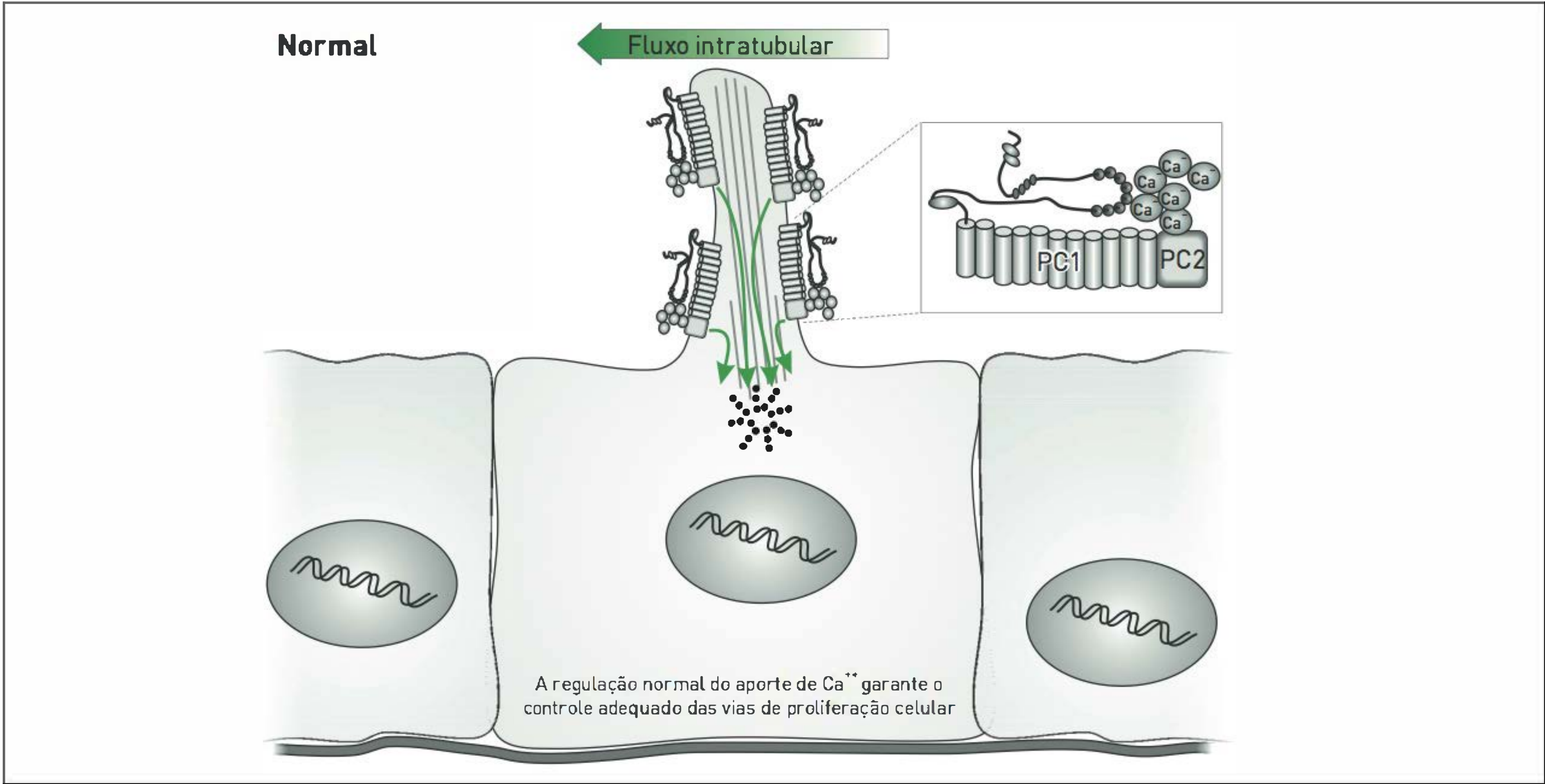
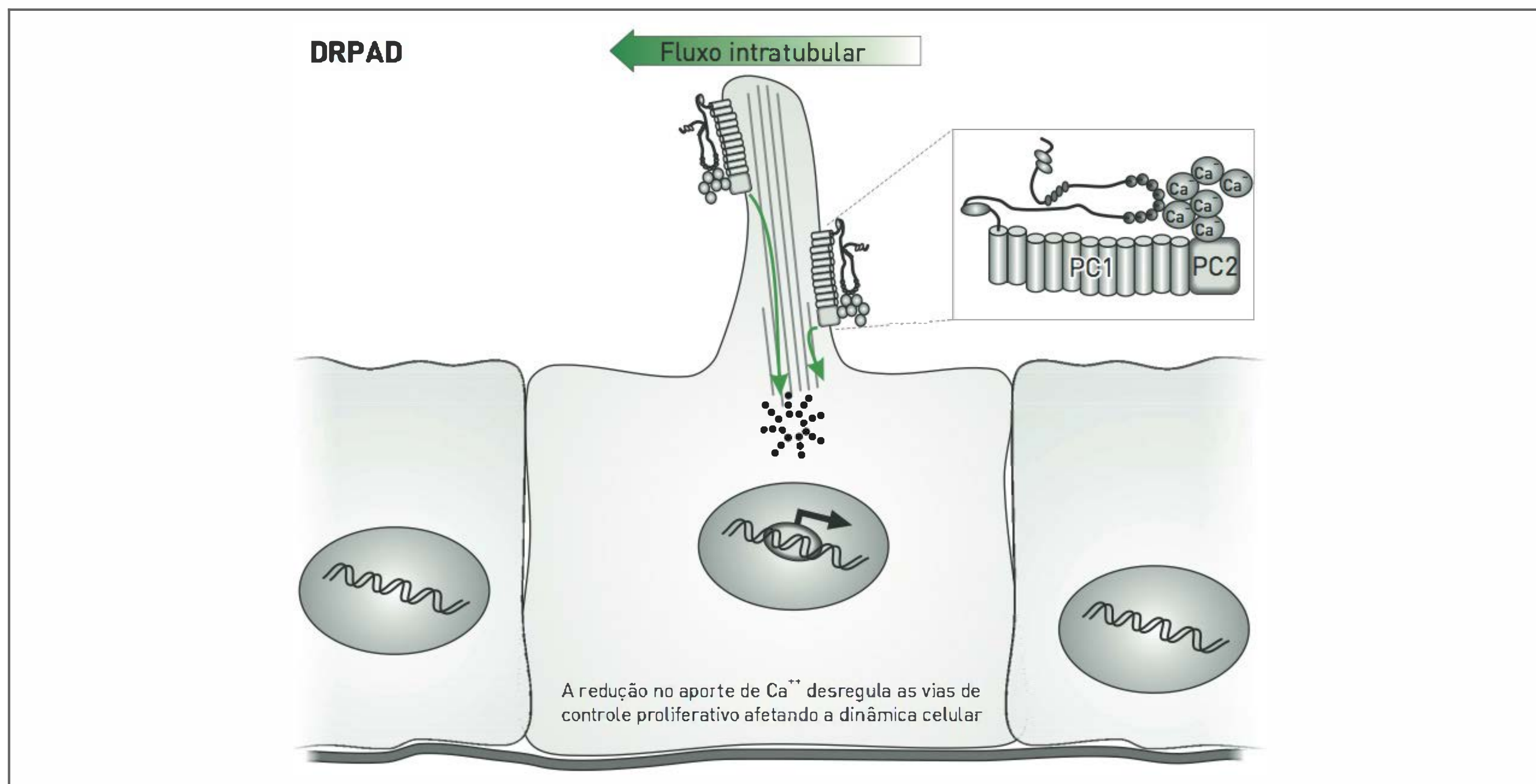


FIGURA 88.7
Influxo normal de Ca²⁺ por meio da membrana plasmática, mediado pelo complexo PC1/PC2.

**FIGURA 88.8**

Influxo deficiente de Ca^{++} mediado pelo complexo PC1/PC2 mutado interfere na proliferação celular.

sepitelial de fluido, dirigida por cloreto, em epitélio DRPAD.

Outra relação que parece ser significativa na determinação da gravidade da DRPAD é a proximidade entre os genes PKD1 e TSC2 no braço curto do cromossomo 16. O gene TSC2 é um dos genes mutados em casos de esclerose tuberosa, e o produto de TSC2, a tuberina, parece interagir com a PC1 em um processo que possibilita a ativação da via *mamalian target of rapamycin* (mTOR) em pacientes com DRPAD.

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas da DRPAD em geral se manifestam em torno de 30 e 40 anos, embora alguns casos apresentem uma expressão clínica significativa já em idade pediátrica (1 a 2%). Diversas manifestações renais e extrarrenais já foram apontadas como complicações importantes.

A diminuição da capacidade de concentração da urina é uma das manifestações mais precoces e pode ser observada em crianças e adolescentes. Nesse contexto, pode ocorrer proteinúria em aproximadamente 20% dos pacientes, mas em geral apresenta nível menor do que 1 g/24 h. A microalbuminúria é mais frequente, ocorrendo em cerca de 35% dos pacientes.

No que se refere à hematúria, observa-se que 30 a 50% dos pacientes, em algum momento durante o desenvolvimento da doença, apresentam perda de sangue na urina,

seja ela micro ou macro-hematúria. Outros achados comuns nesses pacientes são sinais e sintomas associados à infecção urinária de repetição. Os cálculos renais também são recorrentes no paciente com DRPAD e podem ser identificados em 20 a 30% dos casos, sendo as composições mais frequentes o oxalato de cálcio e o ácido úrico.

Pode-se identificar nefromegalia ao realizar exame físico, principalmente nos estágios mais avançados da doença. Nessa situação, os rins podem ser sentidos como massas bilaterais palpáveis e de superfície irregular nos hipocôndrios, geralmente havendo associação com dor em flanco.

Além dos rins, o paciente portador de DRPAD pode apresentar cistos epiteliais no fígado, no pâncreas, no baço, nos pulmões e nos ovários. Esses sinais podem estar associados ou não a prolapso de valva mitral, insuficiência aórtica, divertículos colônicos e aneurismas, sendo esses os principais sinais extrarrenais da DRPAD.

Deve-se ressaltar que outro distúrbio cístico pode ser confundido com a DRPAD em alguns casos. A doença hepática policística autossômica dominante (DHPAD) também é geneticamente heterogênea e apresenta um fenótipo hepático policístico grave, associado ou não à existência simultânea de cistos renais.

DIAGNÓSTICO

A história familiar e os exames de imagem são essenciais para o diagnóstico da DRPAD. Para elaboração da anam-

nese, deve-se atentar para história familiar de doença cística, com ou sem comprometimento renal. Por apresentar um padrão de herança dominante, espera-se que sejam encontrados membros portadores da DRPAD em todas as gerações. Entretanto, a ocorrência de casos novos deve ser considerada em genealogias em que não seja observado registro prévio de rins policísticos ou doença renal. Não havendo história familiar da doença, o diagnóstico presumível pode ser realizado com evidências de cistos renais bilaterais, de acordo com critérios recentemente unificados por Pei e colaboradores.¹ Além disso, a existência de um ou mais dos seguintes critérios também deve ser considerada: aumento bilateral dos rins, cistos hepáticos, pancreáticos ou esplênicos, aneurisma cerebral, cisto solitário aracnoide em glândula pineal e diverticulose.

O exame de imagem apresenta valor determinante para o diagnóstico. Nesse sentido, a ultrassonografia (US) é muito útil no diagnóstico e pode identificar cistos a partir de 1 até 1,5 cm (Fig. 88.1). A existência de cistos hepáticos ou pancreáticos auxilia na confirmação do diagnóstico. Os critérios para diagnóstico ultrassonográfico incluem o número de cistos em cada rim e a idade dos pacientes, conforme a Tabela 88.2. Em termos de sensibilidade, a tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem que pode identificar cistos a partir de

0,5 cm. No entanto, esse exame não é a primeira escolha, seja por utilizar radiação ou por apresentar um custo mais elevado. Por fim, a ressonância nuclear magnética (RM) é considerada um procedimento mais acurado do que a US e deve ser solicitada principalmente nos casos em que a distinção entre carcinoma renal e cistos simples seja necessária. A RM possibilita a verificação de cistos a partir de 3 mm de diâmetro e uma avaliação mais precisa da dimensão dos rins.

O organograma apresentado na Figura 88.9 ilustra as possíveis etapas do processo diagnóstico da DRPAD.

TABELA 88.2 Critérios diagnósticos de DRPAD verificados por meio do exame de imagem e redefinidos

Idade	Critério
15-39 anos	3 ou mais cistos uni ou bilaterais
40-59 anos	2 ou mais cistos em cada rim
≥ 60 anos	4 ou mais cistos em cada rim
Critério de exclusão diagnóstica	
≥ 40 anos	Menos de 2 cistos

Fonte: Pey e colaboradores.¹

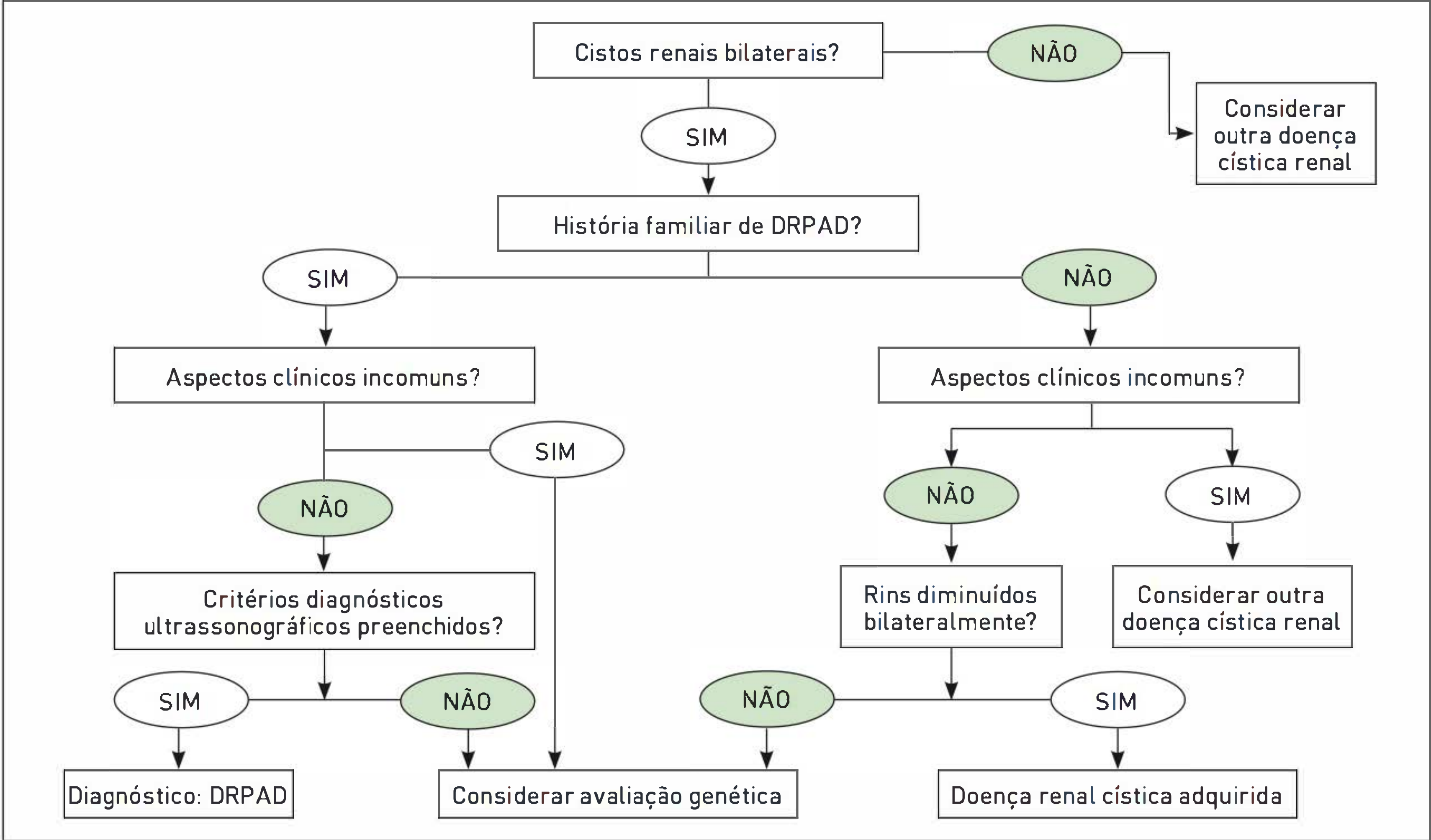


FIGURA 88.9 Organograma diagnóstico para DRPAD baseado em informações clínicas e exame de imagem.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento para os pacientes com DRPAD é preservar a função renal e controlar a pressão arterial. Nesse contexto, deve-se reduzir a progressão para doença renal crônica e monitorar os riscos de ruptura de aneurismas intracerebrais e hemorragia subaracnoide. Outra conduta importante é orientar o paciente a evitar atividades esportivas nas quais haja possibilidade de traumas na região lombar ou abdominal, procurando minimizar o risco de ruptura dos cistos.

Em pacientes normotensos e com função renal normal, os exames anuais de função renal e ultrassonografia devem ser periódicos, estabelecendo-se intervalos máximos de 12 meses entre as avaliações. Para o controle da pressão arterial, deve-se utilizar os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECAs) ou os antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), uma vez que o sistema renina-angiotensina desempenha um papel central na fisiopatologia da hipertensão nessa situação clínica.

A inibição dos receptores da vasopressina também é um importante desafio como possibilidade terapêutica para a DRPAD, pois o aumento desses receptores pode contribuir diretamente para uma maior concentração de AMPc e interagir com inúmeras outras proteínas associadas à formação cística. Estudos com fármacos específicos para essas condições estão em andamento, e seus resultados poderão auxiliar na conduta clínica em breve.

A dor abdominal é manejada com analgésicos e repouso. Deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides devido ao potencial efeito nefrotóxico desses fármacos. Quando os cistos se tornam infectados, o paciente deve ser monitorado e internado. Recomenda-se, nessa situação, administrar antimicrobianos que possam penetrar no cisto, tais como ciprofloxacino, clindamicina, cloranfenicol ou sulfametoxazol-trimetoprima.

A intervenção cirúrgica pode ser necessária nos seguintes casos:

- Dor: a dor aguda pode ser causada por hemorragia intracística ou obstrução renal, seja por coágulo ou litíase. A descompressão do cisto é eficaz no alívio da dor em cerca de 60 a 80% dos casos. Tem-se como opção a drenagem percutânea seguida de instilação de substância esclerosante. Outra possibilidade é a decorticação dos cistos por meio de laparotomia.
- Cistos infectados: esses cistos não são responsivos à antibioticoterapia convencional.
- Nefrectomia: esse procedimento é indicado para pacientes com cistos de grande volume (> 35 cm), infecções recorrentes, hipertensão incontrolável e possibilidade de malignidade.

- Doença hepática policística maciça: quando os cistos hepáticos, devido ao grande volume, impossibilitam a realização de uma alimentação adequada ou causam desconforto abdominal grave.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso apresentado neste capítulo é um bom exemplo de diagnóstico ocasional de DRPAD, que pode ser precedido de lesão acidental com ruptura cística ou obtido por meio da análise de imagem abdominal de rotina.

Dependendo da disponibilidade de exames de imagem com maior grau de resolução, é possível que cistos em estágios iniciais de desenvolvimento sejam identificados, possibilitando o diagnóstico precoce (Tab. 88.2), o que é fundamental para orientar a conduta clínica. Em casos específicos e havendo disponibilidade, recomenda-se avaliação genética e análise molecular para que sejam identificados outros casos na família que permitam o acompanhamento precoce do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):205-12.
2. Sesso R, Anção MS, Madeira SA. Aspectos epidemiológico do tratamento dialítico na grande São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 1994;40(1):10-4.
3. Nunes AC, Milani V, Porsch DB, Rossato LB, Mattos CB, Roisenberg I, et al. Frequency and clinical profile of patients with polycystic kidney disease in southern Brazil. *Ren Fail*. 2008;30(2):169-73.
4. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis*. 1983;2(6):630-9.
5. Dalgaard OZ, Soren N. Autosomal dominant polycystic kidney disease in the 1980's. *Clinical Genetics*. 1989;36:320-5.
6. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1993;329(5):332-42.
7. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron*. 1998;80(4):421-7.
8. Glassberg KI. Renal dysplasia and cystic disease of the kidney. In: Walsh PC, Campbell MF, editors. *Campbell's urology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 1998. p. 1757-813.
9. Hwang YH, Ahn C, Hwang DY, Lee EJ, Eo HS, Chae HJ, et al. Clinical characteristics of end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease in Koreans. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:392A.
10. United States Renal Data System [Internet]. Minneapolis: USRDS; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.usrds.org/>.
11. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med*. 2009;60:321-37.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bastos AP, Piontek K, Silva AM, Martino D, Menezes LF, Fonseca JM, et al. Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2389-402.

Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Clev Clin J Med*. 2009;76(2):97-104.

Bycroft M, Bateman A, Clarke J, Hamill SJ, Sandford R, Thomas RL, et al. The structure of a PKD domain from polycystin-1: implications for polycystic kidney disease. *EMBO J*. 1999;18(2):297-305.

Cai S, Everitt JI, Kugo H, Cook J, Kleymenova E, Walker CL. Polycystic kidney disease as a result of loss of the tuberous sclerosis 2 tumor suppressor gene during development. *Am J Pathol*. 2003;162(2):457-68.

Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF Jr, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2122-30.

Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(1):c19-30.

Pei Y, Paterson AD, Wang KR, He N, Hefferton D, Watnick T, et al. Bili-neal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Hum Genet*. 2001;68(2):355-63.

Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell*. 1996;87(6):979-87.

Rossetti S, Burton S, Strmecki L, Pond GR, San Millán JL, Zerres K, et al. The position of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1230-7.

Takakura A, Contrino L, Beck AW, Zhou J. Pkd1 inactivation induced in adulthood produces focal cystic disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2351-63.

Torres V. Vasopressin antagonists in polycystic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2008;28(3):306-17.

Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287-301.

Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2004;350(2):151-64.

Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, Eppler JW, Wallace DP, Nagao S, et al. cAMP stimulates the in vitro proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int*. 2000;57(4):1460-71.

Yu S, Hackmann K, Gao J, He X, Piontek K, Garcia-Gonzalez MA, et al. Essential role of cleavage of Polycystin-1 at G protein-coupled receptor proteolytic site for kidney tubular structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18688-93.



NEUROLOGIA

89.	Cefaleias	683
	Diogo C. Haussen, Francisco Tellechea Rotta	
90.	Estados confusionais	694
	Francisco Tellechea Rotta, José Otávio Dworzecki Soares	
91.	Demências	697
	Claudio Gusmão, Francisco Tellechea Rotta	
92.	Epilepsia	708
	Francisco Tellechea Rotta, Daniele Fricke, Roberta Diehl Rodriguez	
93.	Distúrbios do movimento	714
	Daniele Fricke, Roberta Diehl Rodriguez	
94.	AVC isquêmico e hemorrágico	727
	Alexandre Maulaz, Francisco Tellechea Rotta	
95.	Doenças neuromusculares	735
	Daniele Fricke, Francisco Tellechea Rotta	
96.	Infecções do sistema nervoso central	748
	Gustavo Costa Fernandes, Lenise Valler	
97.	Doenças inflamatórias e desmielinizantes	771
	Francisco Tellechea Rotta, José Otávio Dworzecki Soares	
98.	Emergências neurológicas	782
	José Otávio Dworzecki Soares, Francisco Tellechea Rotta, Roberta Diehl Rodriguez	
99.	Vertigem	793
	Diogo C. Haussen, Francisco Tellechea Rotta	

Cefaleias

Diogo C. Haussen
Francisco Tellechea Rotta

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 35 anos, branca, tem história de enxaqueca sem aura desde a adolescência e cefaleia diária no último ano. Atualmente, a dor é em pressão, holocraniana e cervical posterior, com fotofobia e sem fonofobia. A dor é de intensidade moderada, piora com a realização de atividades, e a paciente não apresenta náusea associada. Ela toma ao menos 4 comprimidos por dia, alternando dipirona, paracetamol e ácido acetilsalicílico, com alívio apenas parcial. O exame neurológico é normal.

DEFINIÇÃO

A cefaleia é caracterizada por sensação de desconforto ou de dor localizada na extremidade cefálica. Apesar de geralmente ser uma condição benigna, a intensidade e/ou a frequência dos episódios podem causar incapacitação funcional. Causas orgânicas subjacentes podem existir e devem ser consideradas.

ENXAQUECA

■ Definição

A enxaqueca é um distúrbio neurológico muito comum, subdiagnosticado, incapacitante e de origem neurovascular.

■ Epidemiologia

A idade de início dessa condição apresenta pico na adolescência. A prevalência média é de 15 a 18% em mulheres e de 6% em homens na população geral.

■ Etiologia/patogênese

As informações sensitivas provindas da inervação facial ou de vasos intracranianos (artérias e veias da base

do crânio)* são processadas/moduladas pelo núcleo do nervo craniano trigêmeo no tronco cerebral, que encaminha essas informações sensitivas para diversas vias, incluindo uma via eferente que leva estímulo parassimpático de volta aos vasos durais, promovendo dilatação (Fig. 89.1).

Esse sistema constitui-se em um sistema reflexo normal, fisiológico, que pode estar desregulado nos pacientes com enxaqueca; nestes, estímulos que vão para o tronco (via amarela da Figura 89.1), que podem ser estímulos não dolorosos sensitivos da face, músculos mastigatórios, geram eferências parassimpáticas exageradas, vasodilatando artérias (via verde da Figura 89.1). Há liberação de neuropeptídeos que resultam em inflamação neurogênica dos vasos meníngeos, o que causa mais estímulo através das aferências nociceptivas (de dor) para o núcleo trigeminal, perpetuando o ciclo e maximizando a dor.

■ Sinais e sintomas

Os episódios de dor são mais frequentemente pulsáteis (o que gerou a ideia de que a origem da enxaqueca

* Estruturas cefálicas sensíveis à dor: seios venosos, artérias durais e da base do crânio (círculo de Willis), meninges, raízes dos nervos cervicais superiores e aponeuroses e músculos do escalpo.

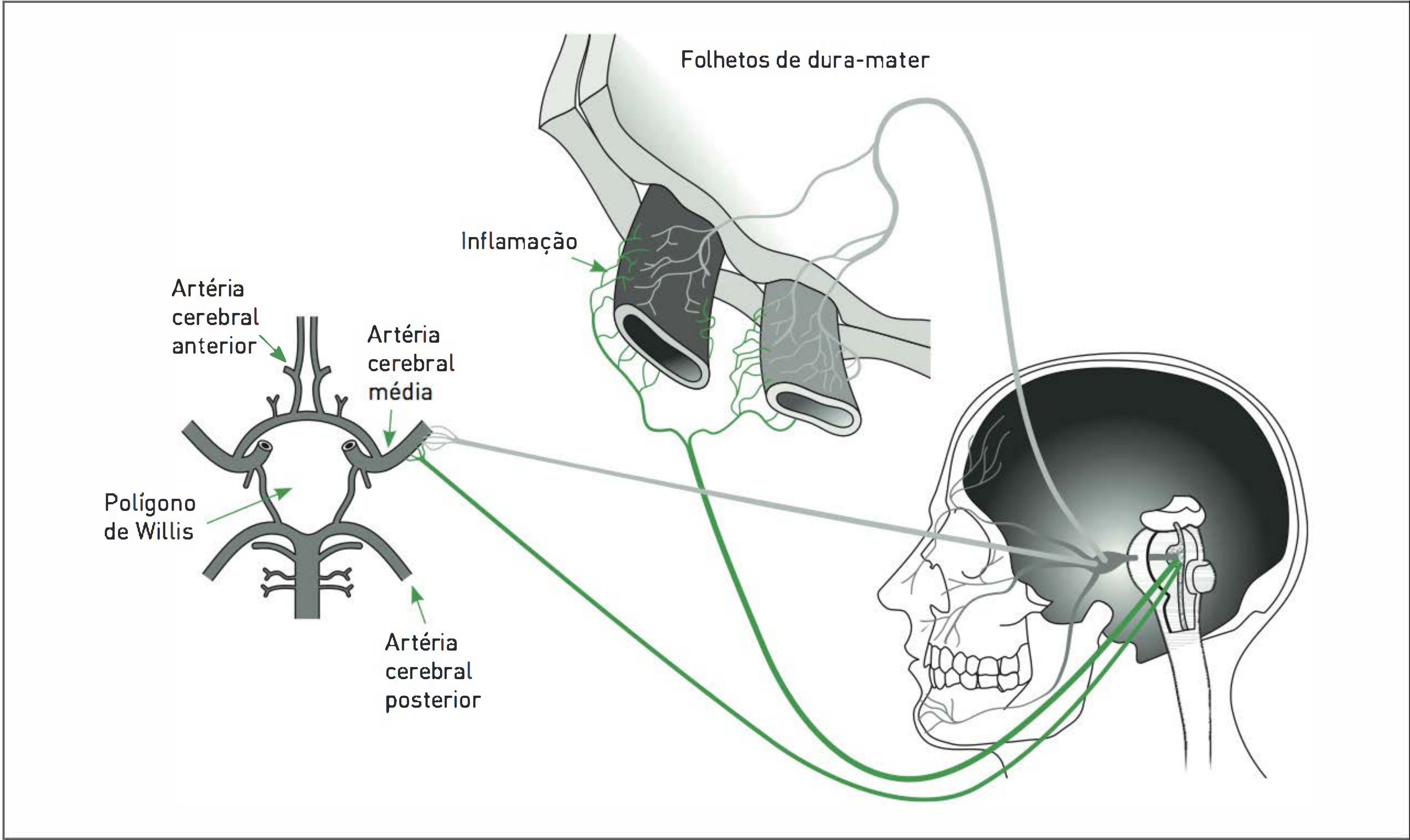


FIGURA 89.1
Fisiopatologia da enxaqueca.

está relacionada às artérias), unilaterais e de intensidade grave. Apesar dessas principais características, o caráter, a localização e a intensidade da dor podem variar. Além dessas manifestações, a migrânea (como também é conhecida a enxaqueca) em geral está associada a sintomas autonômicos, como náusea e vômitos, hipersensibilidade à luz (fotofobia), ao som (fonofobia) e a cheiros (osmofobia – menos comum). A duração da dor (quando não tratada) pode variar de 4 a 72 horas.

Diagnóstico

Como mencionado, nem todas as principais características manifestam-se; desse modo, critérios foram desenvolvidos para que uma combinação de sintomas possibilite o estabelecimento do diagnóstico. No Quadro 89.1 são apresentados critérios diagnósticos para enxaqueca sem aura.

A enxaqueca pode ser precedida ou acompanhada por sintomas neurológicos focais e transitórios em aproximadamente 30% dos casos, o que é denominado aura. Na grande maioria dos pacientes, a aura é visual (pequenas manchas, em geral brilhantes e móveis, no campo visual), podendo também ser motora ou sensitiva. A aura

QUADRO 89.1 Critérios diagnósticos para enxaqueca sem aura	
Episódios repetidos de cefaleia, com duração de 4 a 72 horas, apresentando as seguintes manifestações:	
Ao menos duas das quatro a seguir:	E ao menos uma das duas a seguir:
<ul style="list-style-type: none">• Dor unilateral• Dor pulsátil• Dor moderada a grave• Dor agravada por atividades rotineiras	<ul style="list-style-type: none">• Náusea e/ou vômito• Fotofobia ou fonofobia

é relacionada a um fenômeno denominado depressão cortical de leão: uma onda de depressão elétrica cortical transitória que se propaga em um ritmo lento de poucos milímetros por minuto, iniciando-se na região occipital e dirigindo-se frontalmente. A origem occipital justifica as ocorrências frequentes de aura visual. É questionada a teoria de que a aura (a onda de depressão) desencadeia o ataque de dor.

Estudos populacionais em pacientes com enxaqueca revelam que aproximadamente 2/3 apresentam enxaqueca sem aura. Uma proporção menor de pacientes sofre de

enxaqueca com aura ou de enxaqueca com características mistas (ora com aura, ora sem). Em cerca de 5% dos casos, os pacientes apresentam sintomas ou sinais de aura sem episódio de cefaleia em seguida.

■ Tratamento

A abordagem terapêutica do paciente com enxaqueca envolve dois métodos: farmacológico (tratamento de ataque e profilaxia) e não farmacológico (educação alimentar, sono, exercícios, evitar estresse).

Tratamento de ataque

O tratamento dos episódios agudos de enxaqueca inclui as terapias específicas para enxaqueca (triptanos e ergots) e não específicas para enxaqueca (analgésicos simples e AINEs) (Fig. 89.2).

Analgesicos simples/AINEs

Muitas vezes, os episódios de enxaqueca são facilmente controlados com analgésicos simples. Esses medicamentos não devem ser utilizados mais do que duas a três vezes durante a semana, pois há risco de desenvolver cronificação da dor (cefaleia crônica diária, descrita adiante).

São comumente administrados paracetamol ou dipirona e AINEs, como ibuprofeno, naproxeno ou aspirina.

A administração de antieméticos ou de drogas que aumentem a motilidade gástrica (como a metoclopramida) provavelmente facilitam a absorção do analgésico e diminuem o desconforto.

Deve-se evitar a prescrição de opioides, pois não suprimem o mecanismo fisiopatológico da dor e comumente causam dependência e prejuízo cognitivo.

Derivados do ergot

Esse é um grupo antigo de medicações antieméticas; desse modo, há extensa experiência em sua utilização. Sabendo-se que apresentam propriedades vasoconstritoras potentes (contraindicados em casos de doença coronariana e aterosclerose cerebral, pois podem predispor à isquemia) e perfil de alto risco para uso excessivo e cefaleia de rebote, devem ser administrados com cautela.

Triptanos

Mesmo tendo uma farmacologia seletiva, os triptanos apresentam efeitos vasoconstritores (como os derivados do ergot), sendo também contraindicados em casos de doença coronariana. Os triptanos provavelmente inibem os efeitos das aferências trigeminais nociceptivas ativadas em pacientes com enxaqueca.

Existem opções de triptanos orais, intranasais e subcutâneos, que são utilizados de acordo com a situação clínica.

Profilaxia

A decisão de iniciar a realização de terapia preventiva em pacientes com enxaqueca está baseada em múltiplos parâmetros, que devem ser pensados em conjunto (deve-se envolver também o paciente na decisão):

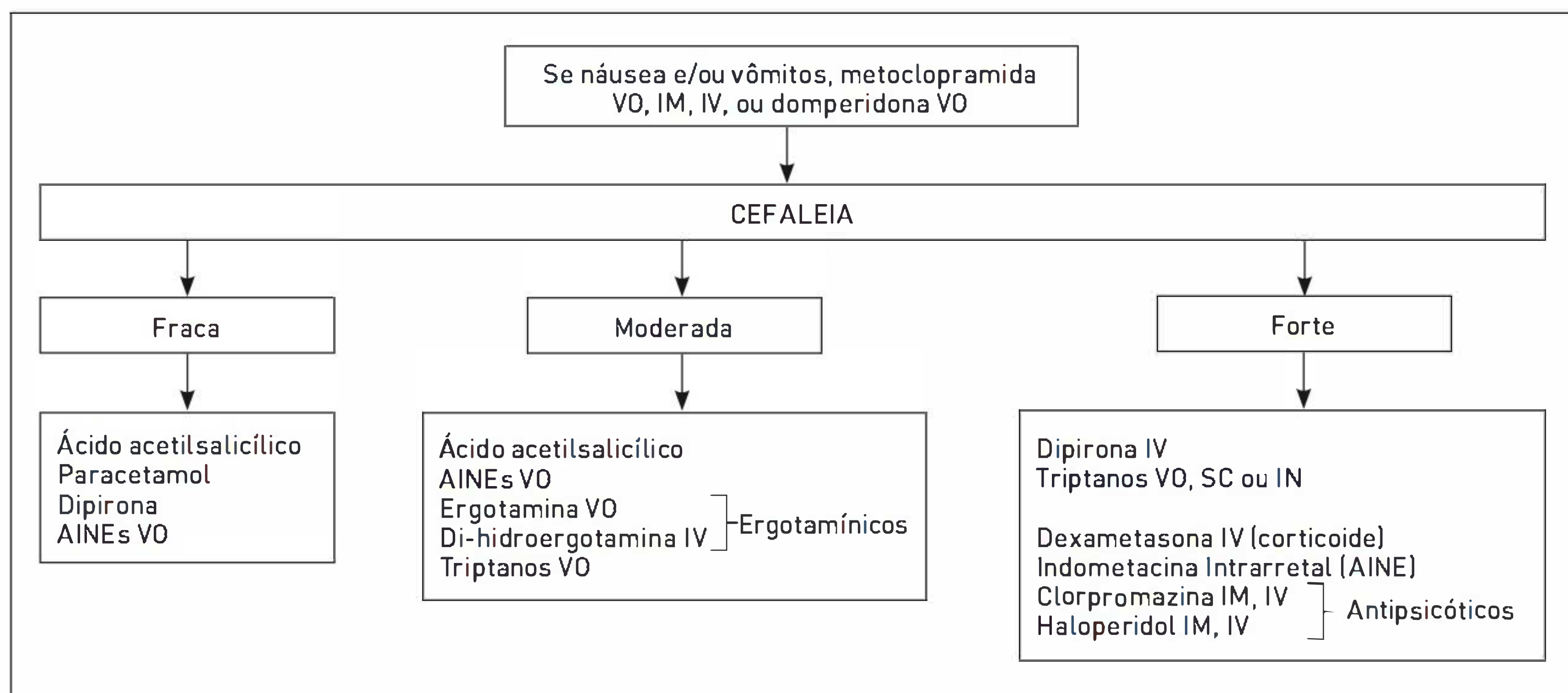


FIGURA 89.2

Algoritmo para definição de tratamento de enxaqueca.

- frequência dos ataques;
- duração;
- intensidade;
- resposta ao tratamento das crises.

Geralmente, pacientes com duas ou mais crises por mês, que sofrem impacto nas suas atividades devido à intensidade da dor ou que apresentam uma tendência ao aumento da frequência dos episódios de cefaleia são candidatos à profilaxia.

As drogas utilizadas na profilaxia são de classes diferentes e apresentam com frequência efeitos adversos clinicamente significativos. Em geral, inicia-se a terapia com doses baixas, que progressivamente podem ser aumentadas de acordo com a resposta clínica ou com o aparecimento de efeitos adversos. Como uma média, dois terços dos pacientes apresentam um decréscimo na frequência de enxaqueca de mais de 50%.

Os betabloqueadores foram muito estudados. Pode-se administrar inicialmente propranolol ou metoprolol. Os efeitos secundários são diminuição de energia, impotência e piora dos sintomas de broncoconstrição em casos de asma.

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico que em geral causa sintomas anticolinérgicos (boca seca, constipação, retenção urinária) e sonolência. Sendo assim, pode ser indicado para pacientes com insônia.

O valproato (droga principalmente anticonvulsivante que potencializa os efeitos do GABA – um peptídeo inibidor do SNC) é uma boa opção preventiva. Sabe-se que é medicamento teratogênico e deve ser utilizado com muito cuidado em mulheres em idade reprodutiva. Além disso, causa aumento de peso, tremor e perda de cabelo.

Evita-se o uso de metisergida inicialmente devido ao risco de fibrose retroperitoneal. Além desses, verapamil (inibidor do canal de cálcio), inibidores da reabsorção da serotonina, gabapentina, pregabalina e topiramato podem também ser administrados.

CEFALEIA TIPO TENSIONAL

Definição

A cefaleia tipo tensional é caracterizada por predisposição a episódios de dor de cabeça leve a moderada, havendo poucos (ou nenhum) sintomas associados.

Epidemiologia

A prevalência dessa condição durante a vida é de quase 50%, havendo leve predisposição para indivíduos do sexo feminino.

Etiologia/patogênese

Não se sabe exatamente a causa da cefaleia tipo tensional. Sugere-se que a ativação de neurônios aferentes periféricos hiperexcitáveis da cabeça e do pescoço origine essa condição. O estresse (físico e psicológico) e a tensão muscular não parecem ser a causa, mas um aspecto associado ou um agravante.

Sinais e sintomas

A cefaleia tipo tensional apresenta-se em geral com dor bilateral, em tensão, raramente grave (ou seja, \leq a 8/10 na escala de analogia visual) e não está relacionada a náusea ou vômito.

Diagnóstico

Esse tipo de cefaleia pode apresentar episódios infrequentes (< 1 dia/mês), frequentes (> 1 e < 15 /mês) ou na forma crônica (> 15 dias por mês). Os critérios diagnósticos para cefaleia tipo tensional são apresentados no Quadro 89.2.

A palpação de músculos pericranianos é uma técnica muito útil: deve-se realizar firme pressão e movimentos pequenos e rotatórios com o segundo e terceiro dedo nos músculos frontal, temporal, massetérico, esternocleidomastóideo e trapézio. A reprodução de dor é o sinal anormal mais comum em casos de cefaleia tipo tensional; mas, se não ocorrer, não se descarta o diagnóstico.

Na Figura 89.3A, observam-se os músculos que devem ser palpados e, na Figura 89.3B, a comum referência dos pacientes da localização da dor (em banda/faixa), superpondo-se aos músculos mais afetados em casos de cefaleia tipo tensional (frontal, temporal e occipital).

Tratamento

O tratamento da crise episódica em geral não é de difícil realização, mas é desafiador nos casos que apresentam a forma crônica.

QUADRO 89.2 Critérios diagnósticos para cefaleia tipo tensional

Episódios repetidos de cefaleia com duração de 30 minutos a 7 dias com pelo menos 3 das seguintes características:

- Bilateral
- Em pressão/aperto (não pulsátil)
- Leve a moderada
- Não agravada por atividades rotineiras (p. ex., caminhar, subir escadas)
- Não associada a náusea; vômito; fotofobia ou fonofobia

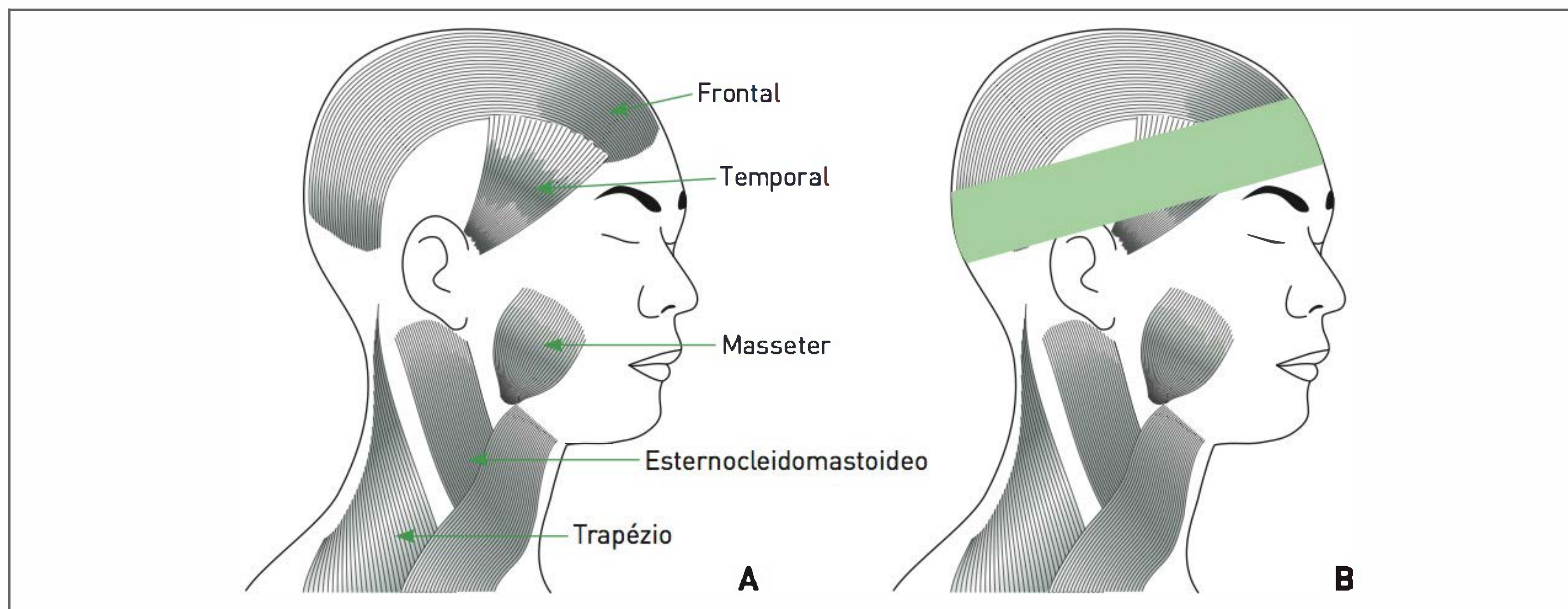


FIGURA 89.3

(A) Músculos que devem ser palpados para diagnóstico de cefaleia tipo tensional. **(B)** Referência comum da localização da dor, superpondo-se aos músculos mais afetados em casos de cefaleia tipo tensional.

Da mesma forma que para casos de enxaqueca, há o tratamento da crise e a profilaxia. O prognóstico da cefaleia tipo tensional é favorável.

Tratamento de ataque

O tratamento agudo deve ser realizado com analgésicos simples. Pode-se utilizar o paracetamol, a dipirona, a aspirina, em baixas doses, e os AINEs. O uso de aspirina e AINEs é possivelmente melhor do que o de paracetamol.

Profilaxia

Considera-se a profilaxia nos casos de cefaleia frequente ou quando a terapia abortiva não é eficaz. A eficácia é verificada conforme a capacidade de diminuir a ocorrência e de melhorar a resposta ao tratamento das crises. Uma vez que esse tipo de cefaleia apresenta um caráter flutuante (frequência, intensidade e duração variáveis), deve-se avaliar o resultado da profilaxia após três meses na dose-alvo do agente escolhido.

Pode-se utilizar amitriptilina. Os efeitos antidepressivos desse medicamento aparentemente não são proeminentes e não parecem ser a explicação para a melhora dos sintomas, já que a dose efetiva para profilaxia é significativamente menor do que a dose antidepressiva. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina não apresentam benefício na profilaxia da cefaleia tipo tensional. Não há eficácia também na utilização de toxina botulínica injetada em músculos pericranianos. Outras opções são tizanidina (relaxante muscular) e a mirtazapina (antidepressivo).

Tratamento não farmacológico

Há pouca evidência para dar suporte ou refutar o efeito de *biofeedback*, terapias manuais ou acupuntura.

CEFALEIA CRÔNICA DIÁRIA (CCD)

Definição

A CCD é uma categoria, e não um diagnóstico específico. Ela ocorre em pacientes com enxaqueca crônica, cefaleia tensional crônica e, menos frequentemente, cefaleias secundárias.* A CCD é caracterizada por cefaleia com duração de mais de 15 dias por mês por mais de três meses.

Epidemiologia

Aproximadamente 3 a 5% da população mundial é afetada por CCD, e a maioria dos pacientes que procuram clínicas de cefaleia apresentam esse diagnóstico.

Etiologia/patogênese

A cronificação da enxaqueca e da cefaleia tensional pode ocorrer naturalmente (história natural da cefaleia) ou induzida por uso excessivo de medicações analgésicas, o que é mais comum. A CCD, nesse último caso, é causada e sustentada por uso de drogas analgésicas. Sabe-se que o intervalo para o desenvolvimento de CCD varia de acordo com a classe medicamentosa utilizada de maneira descomedida. Os triptanos são a classe que causa cefaleia por uso excessivo de medicações no mais curto prazo (média de 1,7 anos), seguido por ergotamínicos (2,7 anos) e analgésicos comuns (4,8 anos).

* Cefaleias secundárias se relacionam a causas orgânicas subjacentes, como: inflamação arterial (vasculite), dissecação arterial, acidente vascular cerebral, tumores, degeneração das articulações vertebrais, hipertensão ou hipotensão intracraniana, infecções intracranianas, lesões de massa, pós-traumática, etc.

Porém, evidentemente, os analgésicos simples estão muito mais frequentemente envolvidos nesse distúrbio devido à facilidade ao acesso.

■ Sinais e sintomas

Realizar a diferenciação entre cefaleia tensional crônica e enxaqueca cronificada pode ser difícil, visto que, nos casos crônicos de enxaqueca, as características típicas (pulsatilidade, sintomas associados) podem diminuir ou desaparecer, e a intensidade também pode diminuir. Esse processo ocorre lenta e progressivamente ao longo de meses ou anos. Desse modo, a observação de aumento de frequência deve ser considerada com atenção.

■ Diagnóstico

A cefaleia por uso excessivo de medicações é formalmente definida quando se estabelece a resolução ou a diminuição da frequência de cefaleia em um intervalo de dois meses após a suspensão da medicação envolvida. Esse critério é arbitrário, mas, de fato, observa-se um decréscimo considerável na frequência de cefaleias se as drogas utilizadas excessivamente são suspensas.

■ Tratamento

Não farmacológico

Alterações nos hábitos de vida, como exercícios físicos regulares, rotinas alimentares, higiene de sono e eliminação de cafeína parecem ser medidas benéficas. A educação do paciente é essencial para que se obtenha um resultado satisfatório.

Profilaxia

Apesar de a cefaleia induzida por medicações melhorar com a suspensão dos agentes, existe evidência de que o prognóstico não é muito favorável a longo prazo. Desse modo, deve-se cogitar a terapia preventiva com o intuito de minimizar a chance de recorrência. Amitriptilina, fluoxetina, gabapentina, topiramato, divalproato, tizanidina e toxina botulínica (em injeções, a cada três meses) são opções disponíveis. Como mencionado previamente, a resposta à terapia deve ser avaliada após alguns meses. Recomenda-se tentar reduzir, e talvez interromper, o uso da medicação profilática passados seis meses do controle dos sintomas.

Ponte terapêutica

Após a suspensão dos agentes de uso excessivo, os pacientes em geral apresentam remissão da cefaleia. Entretanto, de acordo com o agente utilizado, é possível observar sintomas de abstinência, como dor de cabeça grave, náusea, vômito e hipotensão, que podem durar alguns dias.

Nesses casos, pode-se utilizar prednisona, de 60 a 100 mg, durante cinco dias, ou tizanidina, 4 mg, à noite associada à AINE, pela manhã, como uma ponte terapêutica.

Tratamento da crise aguda após cessação

AINEs e mesilato de ergotamina IV (e não tartarato VO) apresentam pouco potencial para causar cefaleia relacionada ao abuso de analgésicos; dessa forma, são considerados medicamento de utilização segura para tratamento de pacientes com crises de cefaleia que ocorram durante o período de suspensão dos antigos medicamentos. O uso de todos os tipos de analgésicos pode e deve ser interrompido abruptamente, exceto os opioides.

CEFALEIA PÓS-PUNÇÃO LOMBAR

■ Definição

A cefaleia pós-punção lombar é uma dor de cabeça que se desenvolve após punção lombar, constituindo-se em uma das complicações mais comuns desse procedimento.

■ Epidemiologia

A cefaleia pós-punção lombar manifesta-se após cerca de 10 a 30% desses procedimentos.

■ Etiologia/patogênese

Nesses casos de cefaleia, acredita-se que o mecanismo envolvido seja o escape de líquido cefalorraquidiano pelo orifício de entrada da agulha na dura-máter, drenando para o subcutâneo. Essa fístula ocasiona uma diminuição da pressão intracraniana, teoricamente tracionando estruturas sensíveis à dor.

A experiência do médico que realiza o procedimento e a quantidade de líquido cefalorraquidiano retirado são fatores de risco controversos para o estabelecimento da dor. A escolha do calibre da agulha é determinante para estimar a chance de ocorrência de cefaleia pós-puncional. As agulhas com menor calibre proporcionam mais dificuldade técnica, pois tendem a entortar durante a inserção e tornam a coleta demorada. A utilização da agulha atraumática de Sprotte foi observada em estudos e verificou-se que causa menos ocorrências de cefaleia do que a agulha de Quincke (que geralmente é usada tanto no Brasil quanto no Mundo), apesar de apresentar maior taxa de falha de inserção (Fig. 89.4).

■ Sinais e sintomas

As características desse tipo de cefaleia são similares às da tensional: tensão frontal e occipital. Em geral, a manifestação ocorre em 12 a 24 horas após a punção. A duração é

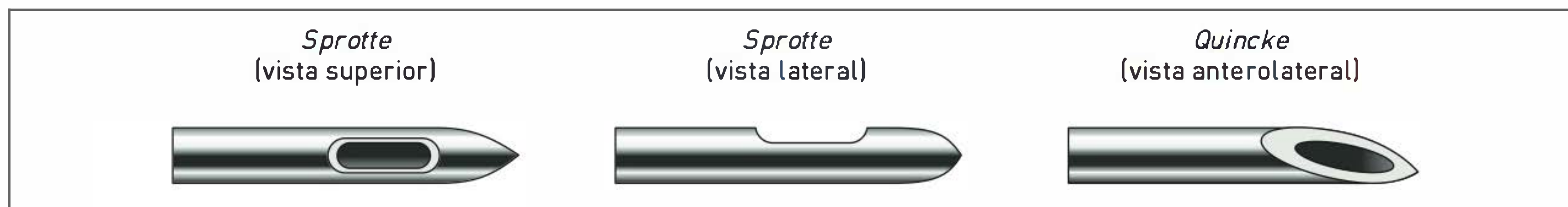


FIGURA 89.4

Agulhas para punção lombar.

de 2 a 14 dias, caracterizando uma síndrome transitória. Entretanto, o principal indício para o diagnóstico é o ortostatismo, ou seja, piora da dor com a postura ereta e atenuação com a postura supina.

■ Diagnóstico

Essa cefaleia é clinicamente similar à cefaleia tipo tensional e apresenta evidente relação temporal com a punção lombar conforme já citado.

■ Tratamento

Profilaxia

Apesar de serem sistematicamente indicadas, as recomendações de repouso no leito após a punção e hidratação não foram observadas por estudos como medidas eficazes na redução da frequência de cefaleia pós-punção.

Medidas gerais

Os pacientes que apresentam essa cefaleia devem adotar a postura de decúbito. Sugere-se a realização de uma abordagem conservadora nas primeiras 24 horas.

Terapia farmacológica

Devem ser administrados analgésicos orais para esses pacientes se necessário. A cafeína pode ser utilizada

devido às propriedades vasoconstritoras cerebrais e ao aumento na produção de líquido cefalospinal. A via de administração mais estudada é a intravenosa, porém existem relatos de benefício do uso oral. São utilizados 500 mg IV, podendo-se repetir a dose.

Blood-patch epidural

Nesse procedimento, 10 mL de sangue autólogo (do próprio paciente) são injetados na região epidural, no local (ou próximo) da punção lombar (Fig. 89.5). Ocorre consequentemente organização do coágulo, selando o vazamento pelo orifício dural. Opta-se por essa terapia em casos de falha da abordagem conservadora. A taxa de eficácia é maior do que 95%.

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA (HII)

■ Definição

A HII também é denominada pseudotumor cerebral ou hipertensão intracraniana benigna e ocorre quando a pressão intracraniana está aumentada, sem nenhuma evidência laboratorial ou radiológica de doença intracraniana.

■ Epidemiologia

O perfil de um paciente típico com HII é uma mulher obesa em idade reprodutiva. A prevalência é de aproxi-

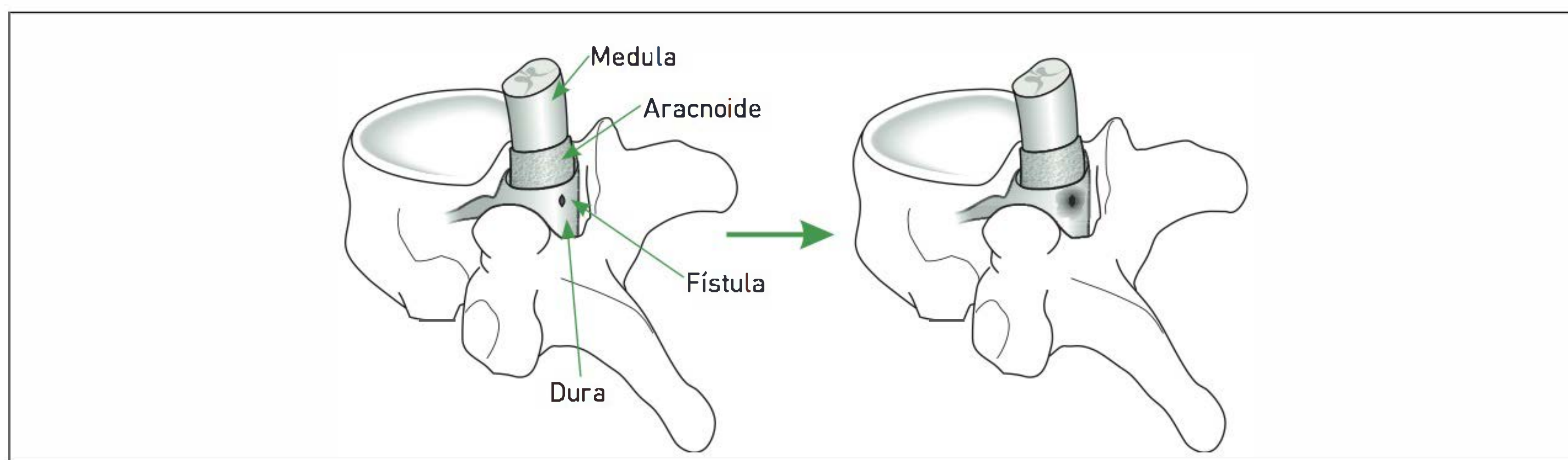


FIGURA 89.5

Blood-patch epidural.

madamente 0,9 em cada 100.000 pessoas na população em geral e pode chegar a 19:100.000 em mulheres adultas ainda jovens com sobrepeso.

■ Etiologia/patogênese

Muitos fatores foram propostos como etiológicos: medicações (cimetidina, esteroides, certos antibióticos, lítio, excesso de vitamina A), diversos distúrbios endocrinológicos, hematológicos, entre outros.

Em teoria, independentemente do fator etiológico, a hipertensão pode ser causada pelas seguintes condições (Fig. 89.6):

- edema de parênquima cerebral;
- produção excessiva de líquido cefalorraquidiano;
- reabsorção anormal (diminuída) de líquido cefalorraquidiano;
- obstrução de drenagem venosa cerebral.*

■ Sinais e sintomas

Os sintomas associados a esse tipo de cefaleia são os de pressão intracraniana aumentada (Tab. 89.1).

No exame físico, pode-se verificar facilmente o edema de papila (papiledema), que ocorre quando a pressão

* Sabe-se que trombose de seio venoso cerebral causa aumento de pressão intracraniana. Supõe-se que trombose não oclusiva dos seios venosos (desse modo, indetectável por exames de imagem) possa ser a causa de muitos dos casos de HII.

TABELA 89.1 Sinais e sintomas associados à hipertensão intracraniana idiopática

Sintoma	Manifestação/observações
Cefaleia	Diária, difusa, geralmente constante, pior no período da manhã, com manobra de Valsalva ou exercícios físicos.
Zumbido pulsátil	Decorrente de turbulência que ocorre quando o sangue desloca-se do espaço intracraniano de pressão aumentada para a veia jugular.
Obscurecimentos transitórios de visão (OTV)	Transitórios (duração < 1 minuto). Variam desde borramento até perda total da visão, podendo ser mono ou binoculares e ocorrer múltiplas vezes durante um dia. Acredita-se que sejam causadas por isquemia transitória do nervo óptico devido à compressão pela pressão aumentada.
Náusea e diplopia	Decorrente da compressão do VI nervo craniano, que tem o curso mais longo dentro do SNC, sendo o mais facilmente afetado por compressão.

perinervosa (envolvendo o nervo óptico) ocasiona estase das veias retinianas (causando edema a montante) e bloqueia o transporte axoplasmático de nutrientes nos neurônios em direção à retina (Fig. 89.6). Inicialmente, a queixa pode apresentar caráter vago, de visão borrada, mas existe progressão para a perda de acuidade franca.

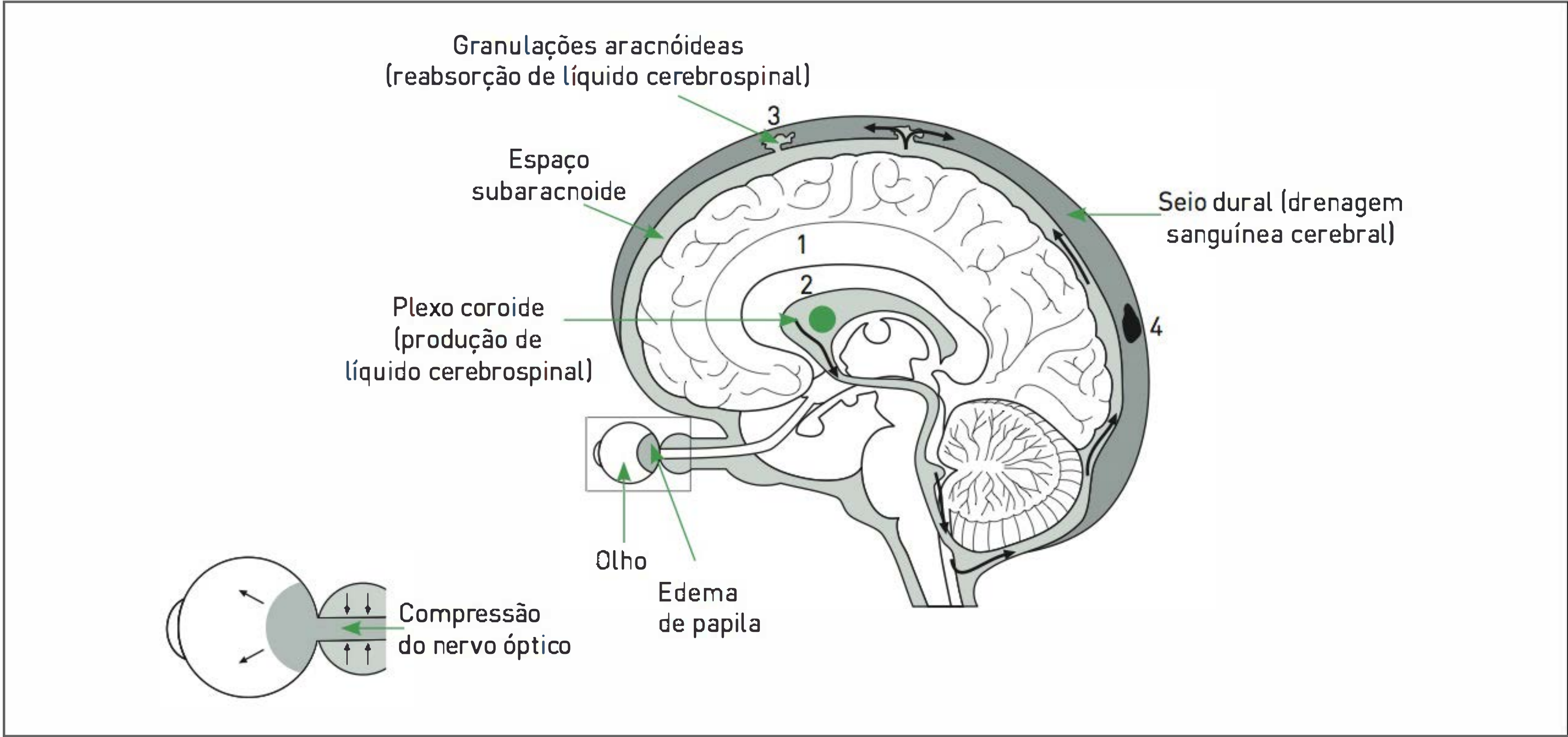


FIGURA 89.6 Estruturas relacionadas à hipertensão intracraniana idiopática.

■ Diagnóstico

O diagnóstico dessa condição é realizado se o exame neurológico for normal, exceto pela possibilidade de se observar papiledema (edema do nervo óptico identificado por meio do exame de fundo de olho), defeitos do campo visual ou paralisia do VI nervo craniano. A pressão de abertura do líquido cerebrospinal* deve ser maior do que 20 cmH₂O em não obesos ou maior do que 25 em obesos. O líquido cerebrospinal necessariamente deve evidenciar avaliação laboratorial normal (Fig. 89.7).

A tomografia não é sensível ou específica. A ressonância magnética (RM) pode evidenciar trombose parcialmente recanalizada (em especial se for realizada a ressonância magnética venosa [RMV]).

■ Tratamento

O tratamento objetiva diminuir a pressão intracraniana, resolvendo a cefaleia e prevenindo os danos visuais.

Um medicamento de primeira linha é a acetazolamida (inibidor de anidrase carbônica), que age provavelmente diminuindo a produção de líquido cerebrospinal. Se a acetazolamida não for tolerada (efeitos adversos são frequentes), deve-se considerar o uso de furosemida.

* Pressão aferida pelo manômetro assim que a agulha encontra o canal espinal (antes de haver qualquer coleta/drenagem de líquido cerebrospinal) em decúbito lateral. A pressão medida com o paciente sentado não apresenta nenhuma validade, pois o resultado vai ser erroneamente aumentado devido à pressão exercida pela coluna de líquido no canal espinal.

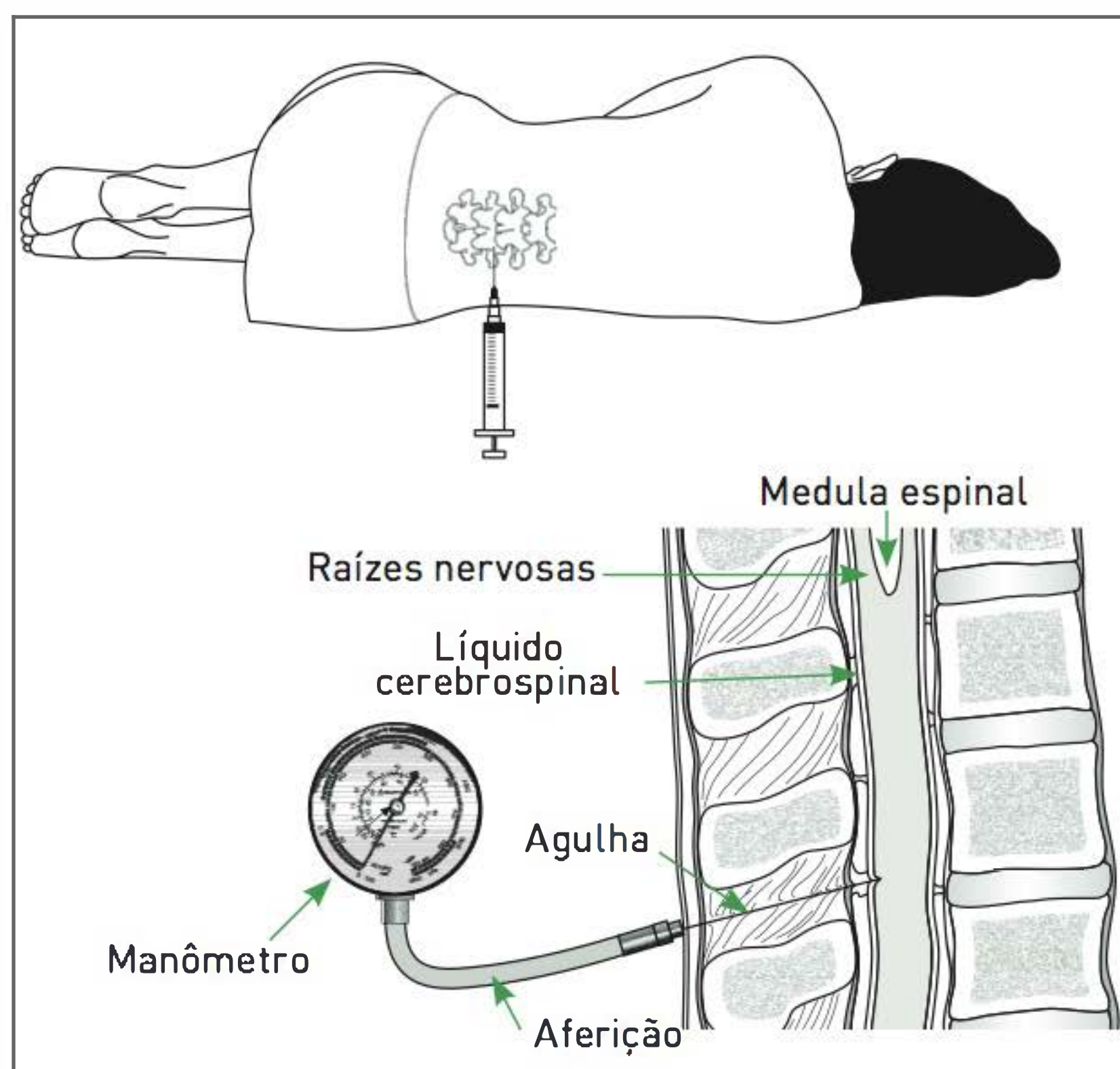


FIGURA 89.1

Aferição da pressão do líquido cerebrospinal.

O topiramato (anticonvulsivante que inibe a anidrase carbônica) deve ser considerado, especialmente porque apresenta, como efeito adverso, a perda de peso, sendo, nesse caso, indicado.

O tratamento conservador é geralmente efetivo, resolvendo a maioria dos sintomas em poucos meses.

Devem-se aplicar testes visuais sistematicamente a fim de assegurar a estabilidade da função visual. Nos casos em que existe deterioração ou quando a cefaleia é refratária e intolerável, procedimentos para diminuir a pressão são indicados: derivação ventriculoperitoneal ou lomboperitoneal e fenestração do nervo óptico.

A realização de várias punções lombares era antigamente um procedimento utilizado, mas não é mais recomendado, pois o alívio pressórico é transitório (o líquido cerebrospinal é produzido em uma velocidade muito rápida).

CLUSTER (CEFALÉIA EM SALVAS)

■ Definição

Esse tipo de cefaleia é primário e considerado mais doloroso. Sua principal característica é a periodicidade circadiana.

■ Epidemiologia

A cefaleia em salvas ocorre mais comumente em homens, e afeta aproximadamente 15 a cada 100.000 pessoas.

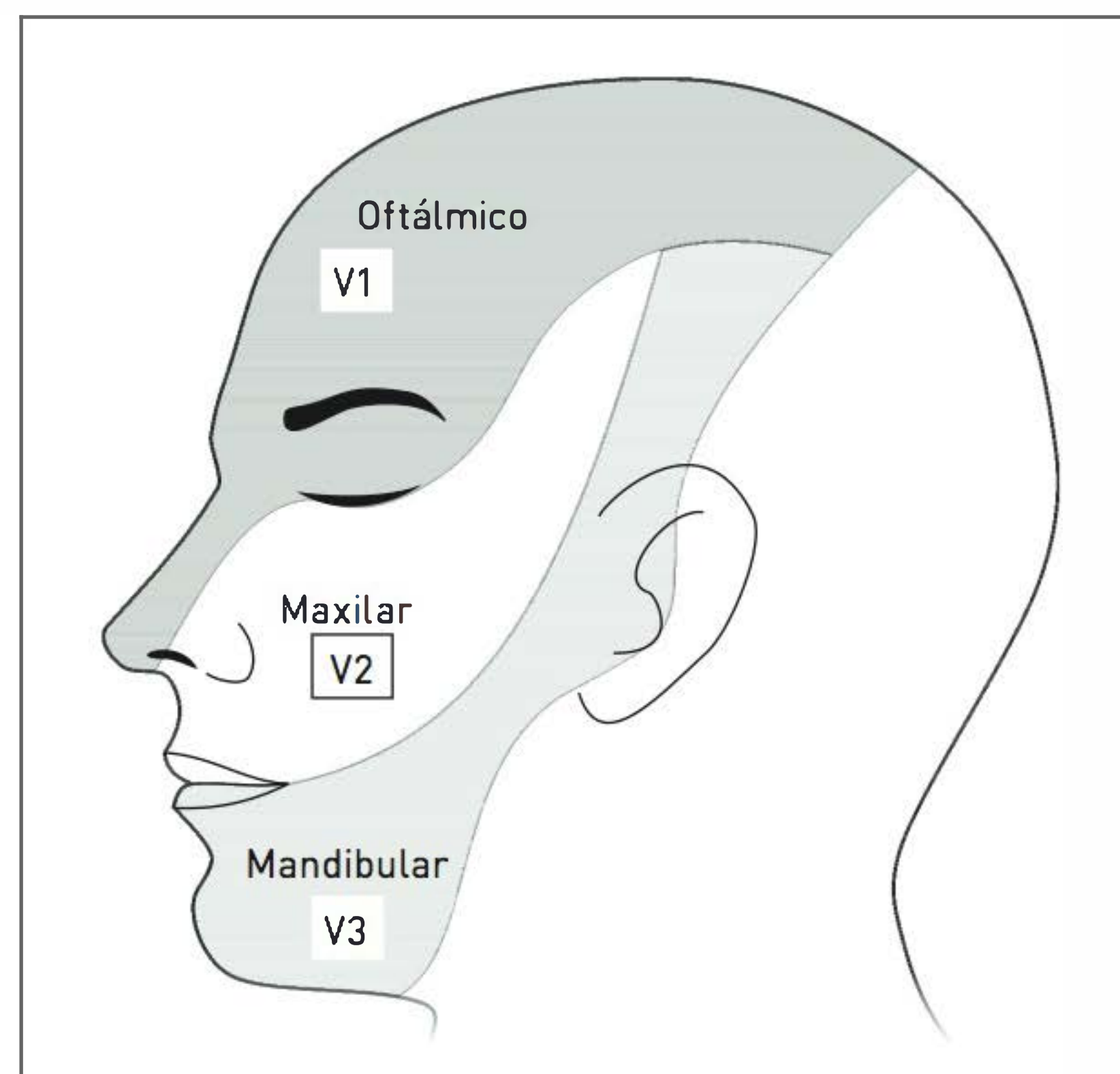


FIGURA 89.8

Divisões do nervo trigêmeo: representação facial.

■ Etiologia/patogênese

A periodicidade dos ataques de dor remetem essa disfunção ao hipotálamo. A ativação do hipotálamo em exames de imagem com marcadores nucleares foi observada embora os mecanismos fisiopatológicos específicos não sejam totalmente conhecidos.

■ Sinais e sintomas

A dor é retro-orbital (indicando a existência de envolvimento da divisão oftálmica do nervo trigêmeo), unilateral e grave (Fig. 89.8). Em geral, os pacientes caminham para aliviar a dor, diferentemente dos indivíduos com enxaqueca, que tendem a evitar atividades. Existem sintomas autonômicos associados, como congestão conjuntival, congestão nasal, rinorreia, ptose e edema de pálpebra (todos unilaterais e ipsilaterais à dor). Esses sintomas estão relacionados a uma superativação parassimpática.

■ Diagnóstico

Os episódios de cefaleia ocorrem em um mesmo período do ano (ciclicamente). O período de *cluster* (ou salvas, agrupamento) apresenta duração variável, podendo durar semanas ou meses. A frequência pode ser diária ou ocorrer muitas vezes por dia, com duração variando entre 15 e 180 minutos.

■ Tratamento

O tratamento agudo inclui oxigênio por máscara facial com fluxo de 7 a 10 L/min por 15 minutos. O sumatriptano subcutâneo, a lidocaína intranasal e a di-hidroergotamina IV também são conhecidamente eficazes. A profilaxia deve ser considerada, podendo-se utilizar verapamil, ácido valproico, corticoides ou lítio.

NEURALGIA DO TRIGÊMEO

■ Definição

A neuralgia do trigêmeo é a forma mais comum de neuralgia. A neuralgia é o tipo de dor causada por uma lesão primária ou por uma disfunção do sistema nervoso. Diferencia-se da nocicepção, que é o processamento de estímulos provindos dos receptores dolorosos.

■ Epidemiologia

Os pacientes afetados por essa doença são geralmente aqueles com mais de 40 anos de idade. A incidência é de 3 casos a cada 100 mil pessoas.

■ Etiologia/patogênese

A maioria dos casos está associada a processos patológicos na raiz do nervo craniano trigeminal, comumente relacionados a uma alça vascular ectásica que desmieliniza o nervo.

■ Sinais e sintomas

Em geral, a dor é unilateral e afeta a segunda e/ou a terceira porção do trigêmeo (V2-V3), sendo caracteristicamente grave e transitória. Pode ser desencadeada simplesmente por um toque na região ou por movimentos da face (Fig. 89.8). Por definição, o exame sensitivo de função trigeminal tem que evidenciar normalidade.

■ Diagnóstico

Havendo suspeita desse diagnóstico, deve-se realizar uma RM, visto que uma alça vascular ectásica (dilatação de um vaso sanguíneo) muitas vezes causa compressão do nervo.

■ Tratamento

Deve-se utilizar antiepiléticos para modular as sinapses nervosas, como carbamazepina (ou oxcarbamazepina) e valproato. Nos casos refratários à conduta conservadora, deve-se efetuar descompressão vascular do nervo trigêmeo (no caso de compressão ou dano seletivo do ramo trigeminal afetado).

INDICAÇÕES DE NEUROIMAGEM PARA PACIENTES COM CEFALeia

As características que indicam a realização de exames de imagem em pacientes com cefaleia estão listadas no Quadro 89.3.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente em questão apresenta o diagnóstico de enxaqueca desde adolescente. A história natural da enxaqueca é benigna, porém existem casos de cronificação. Nesse caso específico, em decorrência do uso excessivo de medicações analgésicas, ela desenvolve cefaleia crônica diária, secundária à utilização inapropriada de analgésicos.

As características típicas da enxaqueca podem ser atenuadas e haver também padrões de cefaleia tipo tensional. Esse caso é muito comum e requer uma intervenção intensiva, com suspensão total do regime, prescrição de uma ponte terapêutica (como prednisona, 60 mg, por 5

QUADRO 89.3 Características clínicas indicativas de neuroimagens em pacientes com cefaleia

- Cefaleia com padrão atípico
- História de convulsões
- Sintomas ou sinais neurológicos
- Imunodepressão, tumores e neurofibromatose
- Cefaleia de início recente, progressiva e grave em três meses
- Cefaleia com padrão ortostático (agravamento pelo decúbito ou melhora com posição ereta)
- Cefaleia provocada pela manobra de Valsalva (tosse, espirro)
- Sintomas e sinais sistêmicos (perda de peso, febre, calafrios)
- Cefaleia com início após os 50 anos
- Cefaleia de início abrupto

dias), início de terapia preventiva (como amitriptilina) e uso de di-hidroergotamina IV ou AINEs VO para casos de cefaleia rebote.

LEITURAS RECOMENDADAS

Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. N Engl J Med. 2006;354(2):158-65.

Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol. 2008;7(1):70-83.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257-70.

Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. Neurology. 2004;63(3):427-35.

Estados confusionais

Francisco Tellechea Rotta
José Otávio Dworzecki Soares

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 73 anos, hipertenso, cardiopata isquêmico, parkinsoniano é internado na unidade de traumatologia no segundo dia após cirurgia para colocação de prótese de quadril. Ele apresenta quadro confusional agudo, desorientação no tempo e no espaço, agitação e ideação persecutória de que seus colegas de quarto querem lhe matar. Os profissionais do plantão neurológico realizam avaliação do paciente.

DEFINIÇÃO

Os estados confusionais podem ser definidos por situações nas quais o indivíduo é afetado por uma síndrome neurocomportamental aguda ou crônica. As alterações agudas são denominadas estado confusional agudo (ECA). As alterações crônicas são secundárias a doenças neurológicas bem conhecidas, como os quadros demenciais. Neste capítulo, aborda-se o ECA, cuja definição é um distúrbio neurocomportamental adquirido, caracterizado por uma alteração aguda do *status* mental com comprometimento da atenção, desorientação e disfunção executiva. O ECA também é conhecido como *delirium*, síndrome cerebral orgânica ou encefalopatia aguda.

EPIDEMIOLOGIA

Não se sabe sobre a epidemiologia do ECA na população geral. A incidência não pode ser determinada. Entre os indivíduos hospitalizados, estima-se que a prevalência dessa condição seja de 40%, sendo os idosos e os pacientes em período pós-operatório os mais acometidos. Em indivíduos com mais de 65 anos de idade que estão hospitalizados, aproximadamente 10% são internados com essa condição associada, e 10 a 15% a desenvolvem durante o período que permanecem no hospital.

ETIOLOGIA

Sempre que forem avaliados casos de ECA, deve-se considerar quatro causas básicas: doença intracraniana primária, doenças sistêmicas que ocasionam alterações secundárias no sistema nervoso central (SNC), intoxicação por substâncias ou abstinência de drogas (Tab. 90.1). As cirurgias e as internações hospitalares prolongadas são situações iatrogênicas que devem ser consideradas como possíveis causas de ECA, principalmente em idosos.

Fisiologicamente, os quadros de ECA não são compreendidos por completo. Várias estruturas neurológicas estão envolvidas na manutenção do estado de vigília e consciência, tanto no tronco cerebral (sistema reticular ativador ascendente) como no córtex cerebral e diencefalo. Portanto, alterações estruturais ou metabólicas que interfiram na homeostase cerebral podem desencadear estados confusionais.

SINAIS E SINTOMAS

O quadro clínico de pacientes com ECA é bem característico. Os sintomas iniciam de forma rápida, em horas ou dias, podendo ocorrer flutuações durante o dia e com tendência a piorar no período da noite. O déficit de atenção é um dos indícios principais para o diagnóstico, havendo

TABELA 90.1 Causas de estados confusionais agudos

Doença intracraniana primária	Meningites, vasculites, encefalites, estados pós-convulsivos, piora aguda de quadros demenciais, crises parciais complexas, trauma craniano, processos expansivos intracranianos e acidente vascular cerebral
Doenças sistêmicas	Desidratação, distúrbios hidreletrolíticos (hipo/hipernatremia, hipo/hipercalcemia, hipo/hipermagnesemia), Aids, infecções (p. ex., infecções urinárias, pneumonia, septicemia), lúpus, anemia, síndromes metabólicas (p. ex., hiper/hipoglicemia, cetoacidose diabética, uremia, deficiência de folato, hiper/hipotireoidismo, hiper/hipoparatireoidismo, hiper/hiposuprarrenalismo, deficiência de vitamina B ₁₂), desnutrição (p. ex., deficiência de tiamina), insuficiência renal, insuficiência hepática (p. ex., encefalopatia hepática), DPOC (p. ex., hipoxemia e retenção de CO ₂), encefalopatia hipertensiva, hipotensão, hiperventilação, entre outras
Intoxicação por substâncias	Monóxido de carbono, benzodiazepínicos, álcool metílico e etílico, metais pesados e solventes orgânicos, drogas ilícitas (p. ex., cocaína, heroína, <i>crack</i> e alucinógenos)
Abstinência de drogas	Álcool, benzodiazepínicos, anfetaminas, antiparkinsonianos, anticonvulsivantes, agentes psicotrópicos, corticosteroides, anticolinérgicos e anti-histamínicos, agentes cardiovasculares (p. ex., digoxina, betabloqueadores e clonidina), salicilatos, antineoplásicos e agentes anti-infecciosos seletivos

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

prejuízo de intensidade e seletividade. O pensamento fica desorganizado e incoerente, o nível de consciência pode variar de estupor à hipervigília, e o indivíduo não consegue realizar movimentos com objetivo definido. Podem ocorrer alucinações, déficits de memória, anomia ou disnomia, disgrafia, discalculia, ilusões e ideias persecutórias. O humor também pode variar de apatia e depressão para agitação e ansiedade. Em geral, não há sinais neurológicos focais. Entretanto, é possível verificar as seguintes alterações no exame neurológico: asterixe, tremores, mioclonias, dismetrias e apraxias.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado por meio da avaliação da anamnese do paciente, seguida do exame clínico. A avaliação dos fatores de risco para ECA é importante (Quadro 90.1). Ou seja, a verificação da história deve ser cuidadosa, com revisão de fármacos e do prontuário. Deve-se realizar exame físico completo, incluindo exame neurológico e do estado mental. É necessário observar se o paciente não apresenta hálito cetótico. A aparência geral, o afeto e o período de evolução do quadro devem ser registrados na ficha de avaliação do paciente. A avaliação bioquímica é obrigatória, e os demais exames complementares devem ser solicitados de acordo com a suspeita e a indicação clínica. Eletrocardiograma, eletrencefalograma, imagem do SNC e raio X de tórax podem ser realizados. Os casos de evolução crônica devem ser diferenciados da demência. A demência apresenta-se sempre de forma insidiosa, o nível de consciência, a atenção e a cognição só estão comprometidos nos estágios mais avançados da doença, e as alucinações são

QUADRO 90.1 Fatores de risco para estado confusional agudo

- Idade avançada
- Doença neurológica subjacente
- Distúrbio hidreletrolítico ou desidratação
- Hospitalização prolongada
- Pós-operatório
- Sexo masculino
- Polimedicação
- Doenças prévias
- Fraturas ou traumas
- Febre ou hipotermia
- Desnutrição
- Infecções
- Depressão
- Privação de sono
- Uso abusivo de medicamentos
- Uso abusivo de substâncias lícitas ou ilícitas

menos comuns. O diagnóstico de demência nunca pode ser estabelecido por uma única avaliação.

TRATAMENTO

Após o diagnóstico acurado de ECA, o tratamento deve ser direcionado conforme as causas subjacentes. Deve-se considerar essa condição uma emergência médica, e o paciente deve ficar sob observação, em ambiente seguro, privado de fatores estressores e acompanhado de familiares. Também é necessário proporcionar medidas que ajudem esse paciente a estabelecer a orientação – óculos, órteses, aparelhos auditivos ou mesmo fotografias de familiares e animais de estimação. O manejo farmacológico deve

ser evitado, com indicação em situações específicas (Tab. 90.2). O uso de antipsicóticos é recomendado em casos de agitação, delírios e alucinações, enquanto as causas básicas não tenham sido adequadamente corrigidas. Deve-se evitar a administração de benzodiazepínicos. O ciclo sono-vigília deve ser restabelecido, e é preciso orientar familiares e cuidadores quanto ao diagnóstico e às condutas.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente foi avaliado pelo médico neurologista de plantão. Ele estava no segundo dia de pós-operatório traumatológico, mas já havia sido internado no hospital há três semanas, pois seu quadro clínico instável retardou a cirurgia (crises hipertensivas e arritmia cardíaca). O exame clínico evidenciou sopro cardíaco mitral de duas cruzes, eutrófico, sem outras alterações. Ao realizar exame neurológico, o paciente apresentou-se vígil, agitado, confuso, pouco colaborativo, desorientado, e existiam sinais de roda denteadas no membro superior esquerdo, tremor de repouso também nesse membro e discreta rigidez articular. Reavaliando a prescrição, foi percebida a ausência do medicamento antiparkinsoniano que o paciente utilizava. A partir do exame de eletrocardiograma, foram verificadas extrasístoles supraventriculares, e a análise bioquímica não evidenciou alterações significativas. Portanto, foi realizado o diagnóstico de estado confusional agudo devido ao fato de o paciente ser idoso, com longo período de internação hospitalar, em pós-operatório traumatológico, apresentar arritmia cardíaca e talvez abstinência de fármaco antiparkinsoniano. Após a administração de um antipsicótico atípico, restabelecimento do medicamento antiparkinsoniano e medidas de conforto pelo serviço de enfermagem e familiares, o paciente retornou ao seu estado mental prévio. Foi solicitada, então, reavaliação cardiológica.

TABELA 90.2 Tratamento de determinadas causas para ECA

Causa	Tratamento
Abstinência alcoólica	Tiamina IV, clordiazepóxido IV ou oral
Encefalopatia hepática	Dieta hipoproteica, lactulose, metronidazol, neomicina
Intoxicação com simpaticomiméticos	Labetalol, fentolamina
Intoxicação com colinérgicos	Atropina
Intoxicação com anticolinérgicos	Fisostigmina
Intoxicação com opioides	Naloxona

LEITURAS RECOMENDADAS

BradleyW, Daroff RB, Marsden CD, Fenichel GM, editors. Neurology in clinical practice: the neurological disorders. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 25-36.

Brown TM, Boyle MF. Delirium. BMJ. 2002;325(7365):644-7.

Diretriz de Atuação Médica. Alterações do nível e conteúdo da consciência. Coma e estado confusional [Internet]. Uberlândia: Diretriz Médica; 2009 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://diretrizes.webs.com/diretrizes2008/diretriz_coma_delirium_2009.pdf.

Salawu FK, Danburam A, Oqualili P. Delirium: issues in diagnosis and management. Ann Afr Med. 2009;8(3):139-46.

Stern TA, Celano CM, Gross AF, Huffman JC, Freudenreich O, Kontos N, et al. The assessment and management of agitation and delirium in the general hospital. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010;12(1):PCC.09r00938.

World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: WHO; 1993.

Demências

Claudio Gusmão

Francisco Tellechea Rotta

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 67 anos, branco, brasileiro, é funcionário aposentado de uma fábrica de solventes químicos. Ele é hipertenso, diabético e ex-fumante (consumia 40 maços/ano) e utiliza enalapril e metformina, apresentando adesão adequada aos medicamentos. Não há história familiar significativo.

O paciente procura auxílio médico acompanhado de sua esposa, que relata estar preocupada, pois afirma que seu marido "está muito esquecido". Ele já perdeu as chaves de casa várias vezes e recentemente esqueceu uma panela no fogão, quase causando um incêndio na cozinha. O próprio paciente relata que está "mais devagar" e que tem demorado muito tempo para fazer palavras cruzadas. Afirma não apresentar alterações no sono e diz que não se sente triste. Ele brigou vigorosamente com sua esposa quando ela falou sobre a panela no fogão. Ele auxilia sua esposa, que é cozinheira, para complementar a renda doméstica. Ambos frequentam a igreja regularmente, tendo uma boa rede social.

DEFINIÇÃO

O termo "demência" agrupa um conjunto de doenças que afetam a cognição* e causam perda gradual e progressiva na capacidade funcional das atividades de vida diária (AVDs)**. O resultado final é frequentemente a perda da independência do indivíduo (Quadro 91.1).

As doenças que causam demência podem ser classificadas em **neurodegenerativas** (Alzheimer, corpúsculos de Lewy e frontotemporal), **cerebrovasculares** (demência vascular) e **secundárias** (hidrocefalia com pressão normal, infecções, drogas psicoativas, neoplasias, hematoma subdural, doenças endócrinas e metabólicas).

* Cognição: Processo de obter, organizar e utilizar o conhecimento intelectual. Implica o entendimento entre causa e efeito; entre ação e consequência de qualquer ato.

** AVDs: Compreendem tarefas instrumentais (limpar a casa, a roupa, cuidar da comida, fazer compras, utilizar transporte, controlar medicações, finanças) e de autocuidado (vestir-se, fazer higiene, alimentar-se).

QUADRO 91.1 Definição de demência

Com base em achados da história e do exame do estado mental, a demência pode ser definida pela existência de dificuldades no aprendizado e na retenção de informações novas ou recentemente adquiridas (transtorno da memória declarativa episódica).

Essa característica deve estar associada a pelo menos um dos seguintes transtornos cognitivos:

- dificuldades no manejo de tarefas complexas ou habilidades de raciocínio (transtorno de funções cognitivas executivas);
- dificuldades nas habilidades visuoespaciais e orientação geográfica;
- dificuldades na linguagem.

As dificuldades devem interferir significativamente no trabalho, em atividades sociais habituais e/ou no relacionamento interpessoal, e suas repercussões devem representar uma significativa redução no nível de funcionamento intelectual prévio. As alterações cognitivas não devem ser percebidas no decorrer de um *delirium* (que apresenta como característica a reversibilidade), e não pode haver comorbidades psiquiátricas justificando os sintomas.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência e a incidência de demência aumentam com a idade, sendo incomum a ocorrência da doença em indivíduos com menos de 50 anos. Estudos estimam que 7% da população com mais de 65 anos apresenta algum tipo de demência, atingindo uma taxa de 20 a 25% dos idosos entre 85 e 89 anos.

PATOGÊNESE

Os transtornos cognitivos que geram demência apresentam representações topográficas cerebrais variadas de acordo com a etiologia e as manifestações clínicas. De uma maneira geral, a demência provém de uma disfunção nos hemisférios cerebrais, especialmente dos córtex de associação, das formações hipocampais e dos núcleos subcorticais de suporte, como o caudado e o tálamo. Pode também ser classificada em cortical, em que funções superiores, notadamente linguagem, estão envolvidas, e subcortical, em que há predomínio de manifestações motoras (Tab. 91.1).

TABELA 91.1 Classificação das demências

Característica	Subcortical	Cortical
Linguagem	Sem afasia (se for grave, pode haver anomia)	Afasia precoce
Habilidade para cálculo	Preservada até fases tardias	Afetada precocemente
Velocidade de processamento cognitivo	Precocemente afetada	Normal até fases tardias
Personalidade	Apática, inerte	Despreocupada
Humor	Deprimido	Eutímico
Fala	Disártrica	Articulada até fases tardias
Postura	Curvada ou hiperextensão	Normal
Coordenação	Prejudicada	Normal até fases tardias
Controle e velocidade motora	Alentecida	Normal
Movimentos anormais	Coreia, distonia, tiques	Ausentes (pode haver algumas mioclonias em casos de doença de Alzheimer)

Fonte: Adaptada de Kaplan e Sadock.¹

QUADRO CLÍNICO

Por tratar-se de um grupo de doenças com acometimento topograficamente distinto do cérebro, de forma potencial qualquer domínio da cognição pode estar afetado. No entanto, a amnésia anterógrada*** é o sintoma mais comum, por ser esse sintoma típico da demência mais frequente, a doença de Alzheimer (DA).

Inicialmente, o comprometimento cognitivo é observado em AVDs instrumentais, progredindo com o tempo para o autocuidado. Frequentemente, quem relata os sintomas são os cuidadores, por ser uma característica quase invariável a ausência de percepção do déficit por parte dos pacientes (anosognosia).

Pode haver também sintomas neuropsiquiátricos, principalmente apatia e perda de iniciativa (síndrome apato-abúlica). Além disso, coexistem depressão, ansiedade, irritabilidade, delírios paranoides e alucinações. Em função desses sintomas, a diferenciação entre demência e *delirium* nem sempre é fácil. O dado mais consistente que sugere o diagnóstico de demência é a **instalação gradual e progressiva**. Em contraposição, o *delirium* caracteriza-se por flutuações no nível de consciência, alternando períodos de alerta com períodos de atenção irregular (Tab. 91.2).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de demência é eminentemente clínico, realizado por meio de dados obtidos na história clínica e achados do exame do estado mental. O principal elemento provém da definição de demência: **quais são os dados que atestam comprometimento cognitivo e quais as evidências de interferência na execução das tarefas diárias**.

Dos procedimentos disponíveis para o exame à beira do leito, o miniexame do estado mental (MMSE) é um

TABELA 91.2 Diferenças entre demência e *delirium*

Demência	<i>Delirium</i>
Instalação gradual	Instalação súbita
Sintomas progressivos	Flutuação de sintomas
Atenção preservada (conforme o MMSE)	Desatenção
Apatia/abulia	Pensamento desorganizado

***Amnésia anterógrada: Perda da capacidade de formar novas memórias a partir de determinado ponto no tempo, considerada disfunção da memória declarativa episódica.

dos mais utilizados e pode ser realizado em cerca de 10 minutos. Ele consiste em uma série de perguntas com pontuação máxima de 30, com o limiar para demência internacionalmente variando entre 23 e 24 (Quadro 91.2). Esse teste foi validado no Brasil, onde devido à diversidade da escolaridade da população, alguns autores propõem que o corte seja reduzido para 18/19, para indivíduos analfabetos.

QUADRO 91.2 Questões para realização do MMSE

Orientação no tempo

Em que ano nós estamos? Em que estação do ano nós estamos? Em que mês nós estamos? Em que dia da semana nós estamos? Em que dia do mês nós estamos?

Orientação no espaço

Em que Estado nós estamos? Em que cidade nós estamos? Em que bairro nós estamos? O que é este prédio onde estamos? Em que andar nós estamos?

Registro

Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o(a) Sr(a): vai repeti-las quando eu terminar. Certo? As palavras são: CARRO (pausa), VASO (pausa), BOLA (pausa). Agora, repita as palavras para mim. (Permita cinco tentativas, mas pontue apenas a primeira.)

Atenção e cálculo (Série de 7)

Agora eu gostaria que o(a) Sr(a). subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? (pausa) Vamos começar: quanto é 100 menos 7? (Dê um ponto para cada acerto.) Se não atingir o escore máximo, peça: Soletre a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e, então, peça: Agora, soletre a palavra MUNDO de trás para frente. (Dê um ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado.)

Memória de evocação

Peça: Quais são as três palavras que eu pedi para que o(a) Sr(a). memorizasse? (Não forneça pistas.)

Linguagem

Aponte o lápis e o relógio e pergunte: O que é isto (lápis)? O que isto (relógio)?

Agora eu vou pedir para o(a) Sr(a). repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ.

Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o(a) Sr(a). fazer uma tarefa: (pausa). Pegue este papel com a mão direita (pausa); com as duas mãos, dobre-o ao meio uma vez (pausas) e, em seguida, jogue-o no chão.

Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHÉ OS OLHOS.

Peça: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. (Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco, um lápis ou uma caneta.)

Peça: Por favor, copie este desenho. (Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam.)

Fonte: Adaptado de Lourenço e Veras.²

Embora seja útil para o rastreamento clínico, o MMSE não apresenta sensibilidade para acompanhar a progressão clínica dos doentes e tampouco para comprometimentos mais sutis. Nesses casos, a realização de testes neuropsicológicos são de grande valia.

Por fim, os exames neurológico e de neuroimagem podem sugerir etiologias específicas. Por exemplo, sinais de piramidalismo indicam doença cerebrovascular, e alterações motoras extrapiramidais são um indício de demência por corpúsculos de Lewy. No fluxograma da Figura 91.1, há uma sistematização da abordagem diagnóstica de pacientes com demência, integrando todos esses dados.

DÉFICIT COGNITIVO LEVE

O déficit cognitivo leve (DCG) define-se como uma redução na função cognitiva maior do que o esperado para a idade de um indivíduo; sem que haja interferência significativa nas atividades de vida diária. Didaticamente, pode ser considerado como um estado de transição, e, com frequência, até 80% dos pacientes podem desenvolver DA em seis anos.

Qualquer domínio da cognição pode estar afetado, no entanto o subtipo **amnésico** parece ser o mais comum e o que apresenta maior risco de desenvolvimento de DA. Frequentemente, esses pacientes queixam-se de dificuldades nas tarefas do dia a dia, como esquecer compromissos, lidar com finanças ou lembrar-se de fatos ou conversas. Caracteristicamente, os pacientes apresentam a nítida percepção do declínio.

Como se trata de um quadro clínico sutil, o diagnóstico é impreciso e a prevalência varia de 3 a 19% em diferentes estudos populacionais. O DCG vem sendo cada vez mais reconhecido e possivelmente agrupa estados fisiopatológicos iniciais de etiologias distintas, como Alzheimer, doença cerebrovascular ou demência por corpúsculos de Lewy.

Há alguma evidência de que o treinamento cognitivo possa auxiliar esses pacientes, assim como o uso de anticolinesterásicos parece retardar a progressão no primeiro ano de doença. O manejo mais importante para esses pacientes é controlar os fatores de risco (p. ex., hipertensão e diabetes nos pacientes com doença cerebrovascular) e suspender medicações que possam interferir na cognição (p. ex., anticolinérgicos).

DOENÇA DE ALZHEIMER

Definição

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno em que a demência está associada à **amnésia anterógrada** como

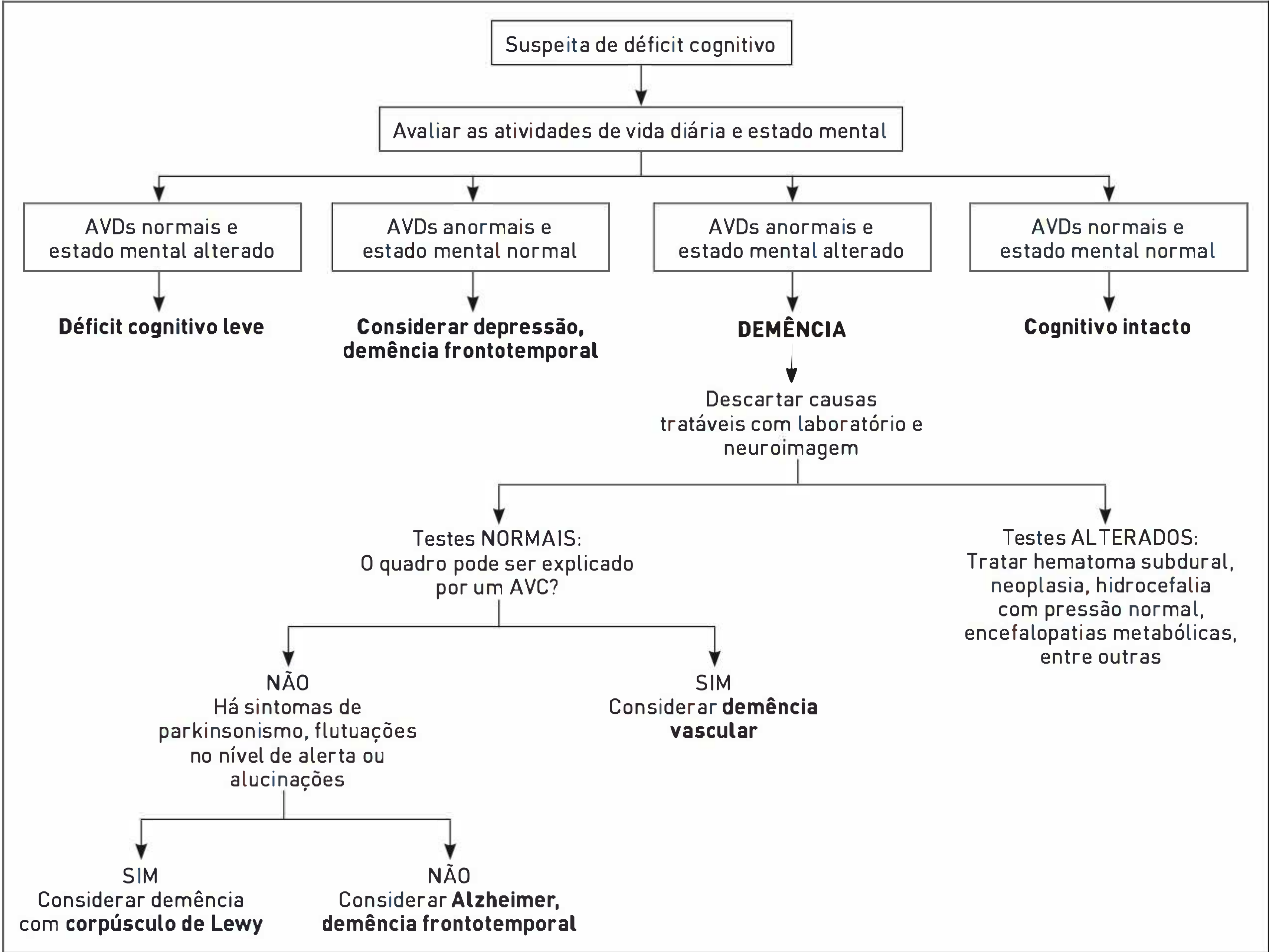


FIGURA 91.1
Fluxograma para abordagem diagnóstica de pacientes com demência.
Fonte: Adaptada de Neef e Walling.³

sintoma predominante. A DA divide-se em dois subtipos, uma forma **familiar** e outra **esporádica** (Tab. 91.3).

■ **Epidemiologia**

A DA é inquestionavelmente a causa mais comum de todas as demências, correspondendo a 50 a 80% dos casos, na grande maioria por forma esporádica. Entre os indivíduos com mais de 65 anos, até 5% da população pode estar afetada, e a prevalência dobra a cada cinco anos. Homens e mulheres são igualmente suscetíveis.

■ **Fatores de risco**

Os fatores de risco mais consistentes para essa doença são o envelhecimento e a história familiar positiva, mesmo na forma esporádica. Outro fator adicional parece ser a **baixa reserva funcional cerebral** (baixo nível educacional/

TABELA 91.3 Formas familiar e esporádica da doença de Alzheimer

Forma familiar	Forma esporádica
Prevalência de 0,1% dos casos	Grande maioria dos casos
Início antes dos 65 anos	Início tardio
Autossômica dominante, com mutações e/ou cópias extras dos genes: APP – <i>proteína precursora de amiloide</i> (cópia extra presente na trissomia do 11; síndrome de Down) PSEN 1 e PSEN 2 – <i>presenilina 1 e 2</i> (principais enzimas para geração de beta-amiloide)	Caráter poligênico. Até o momento, a associação mais consistente parece ser a existência de homozigose do alelo ε4 do gene APOE (<i>apolipoproteína E</i>), envolvido no transporte de colesterol

intelectual prévio, trauma craniano, doença cerebrovascular prévia, tamanho cerebral reduzido). Alguns fatores protetores foram propostos, como uso de antioxidantes, consumo moderado de álcool e óleo de peixe (por conter DHA, um ácido graxo do tipo ômega 3).

■ Patogênese

Embora o modelo fisiopatológico da DA ainda esteja em estudo, a deposição de produtos de degeneração celular anômala, como as **placas senis** e os **novelos fibrilares**, apresentam papel central na morte neuronal e no desenvolvimento da doença.

As **placas senis** são formadas pelo acúmulo extracelular de uma proteína denominada beta-amiloide, derivada do metabolismo da membrana de células cerebrais, especificamente da proteína transmembrana APP. A beta-amiloide, em condições normais, é depurada do SNC, porém, quando existente em grandes quantidades, torna-se insolúvel, neurotóxica e gera reação inflamatória local. A plasticidade sináptica é afetada em áreas responsáveis pela memória (p. ex., hipocampo), e a transmissão nervosa é prejudicada, sobretudo na sinapse, em que o neurotransmissor principal é a **acetilcolina (ACh)** (Quadro 91.3).

As placas senis são encontradas sobretudo na porção medial do lobo temporal e em outras áreas corticais. Desequilíbrios entre a produção (forma familiar) e a depuração (forma esporádica) de amiloide A β podem explicar o seu acúmulo, culminando em disfunção neuronal, como exemplificado na Figura 91.2.

Os **novelos fibrilares** são formados por acúmulos intracelulares de uma proteína denominada Tau, que está associada à função dos microtúbulos (Quadro 91.4).

Nos pacientes com DA, a proteína Tau torna-se hiperfosforilada e disfuncional, gerando um agregado insolúvel. Não se sabe com certeza se sua formação é um dos eventos finais da cascata amiloide – como representado na Figura 91.3 –, mas é estabelecido que sua localização cerebral correlaciona-se fortemente com a evolução clínica dos pacientes, sobretudo no córtex entorrinal e no hipocampo. A existência de Tau não é exclusiva de pacientes com DA, sendo também observada em indivíduos com outras doenças degenerativas, como as demências frontotemporais.

■ Manifestações clínicas

O sintoma mais precoce apresentado por pacientes com DA é a amnésia anterógrada. No início do quadro clínico, o déficit de memória pode ser sutil e unicamente identificado por testagem neuropsicológica. Os sintomas incluem esquecimento de tomar medicações, de conversas recentes, dificuldades com as finanças, perda de objetos ou

QUADRO 91.3 Ponte para o básico: acetilcolina

A ACh é o produto da união entre acetil-CoA e colina e exerce a principal função como neurotransmissor nas sinapses **colinérgicas**, existentes no SNC e no sistema nervoso autônomo. Os receptores são divididos em muscarínicos e nicotínicos. Os primeiros são encontrados no cérebro, nas glândulas secretórias, no miocárdio e no músculo liso; os segundos, na medula suprarrenal, nos gânglios autonômicos e na junção neuromuscular.

A quantidade de ACh na fenda sináptica pode ser modulada pelo bloqueio na secreção (**toxina botulínica**) ou por aumentar a disponibilidade, inibindo sua enzima depuradora, a **acetilcolinesterase** (**drogas e inseticidas organofosforados**). Além disso, encontram-se na natureza agonistas (**pilocarpina**, derivada de um arbusto e desenvolvida por um brasileiro em modelos de epilepsia induzida, e **amanita**, agente da intoxicação por cogumelos), bem como antagonistas (**atropina**, derivada da flor *belladonna*, com múltiplos usos clínicos).

QUADRO 91.4 Ponte para o básico: microtúbulos

Os microtúbulos são parte do citoesqueleto celular, formados por dímeros de uma proteína denominada tubulina. Para que se polimerizem, são necessárias duas proteínas: as **proteínas associadas a microtúbulos** e as **proteínas Tau**.

Por meio de ATPases, os microtúbulos intermedeiam funções como as seguintes:

- Transporte intracelular de vesículas (incluindo neurotransmissores) e organelas.
- Movimento cromossômico na replicação celular.
- Movimentos de cílios e flagelos.

Diversas doenças estão relacionadas à disfunção dos microtúbulos, como é o caso da **síndrome de Kartagener** (disfunção ciliar com *situs inversus*, bronquiectasia e sinusite) e das **síndrome de Chédiak-Higashi** (imunodeficiência de fagócitos em que há impedimento na fusão dos lisossomos).

de noções geográficas. À medida que a doença progride, esses episódios passam a ser mais frequentes e começam a surgir dificuldades no autocuidado. Embora progressiva, a rapidez com que ocorre o declínio é variável, podendo durar de dois anos até uma década com a manifestação de sintomas até a perda total de independência do indivíduo. A progressão está correlacionada ao grau de atrofia cerebral e representada graficamente na Figura 91.3.

■ Diagnóstico

Deve-se considerar o diagnóstico de DA sempre que dados clínicos e da história forem compatíveis, já que há certeza atualmente apenas com estudo anatomopatológico. A realização de neuroimagem está indicada para avaliação estrutural do SNC, com o intuito de descartar outras causas de demência, principalmente doença

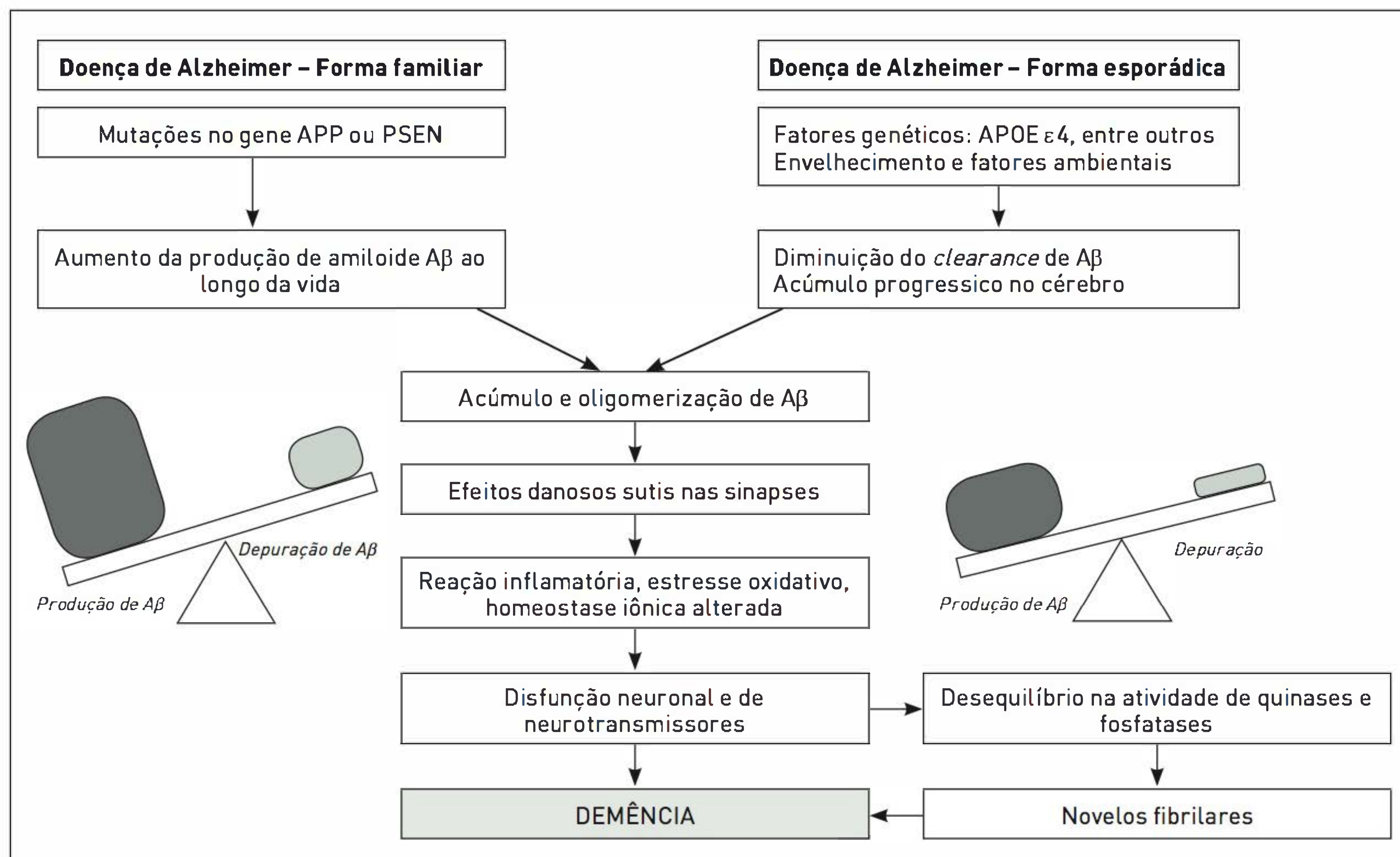


FIGURA 91.2

Cascata amiloide.Fonte: Adaptada de Blennow e colaboradores.⁴

cerebrovascular e lesões com efeito de massa. Embora inespecíficas, alterações típicas de DA incluem diminuição no volume hipocampal e da espessura do córtex entorrinal, com atrofia cortical em casos avançados. A tomografia por emissão de pósitrons pode evidenciar hipometabolismo nas áreas temporoparietal e córtex cingular posterior.

Deve-se ressaltar que, para um paciente com suspeita de demência, a abordagem deve descartar causas potencialmente tratáveis, como deficiência de vitamina B₁₂ e hormônios tireoidianos, e avaliar de forma individual a necessidade de sorologia para sífilis, Aids e dosagem de metais pesados.

Os critérios clínicos para diagnóstico de PA estão listados no Quadro 91.5.

■ Tratamento

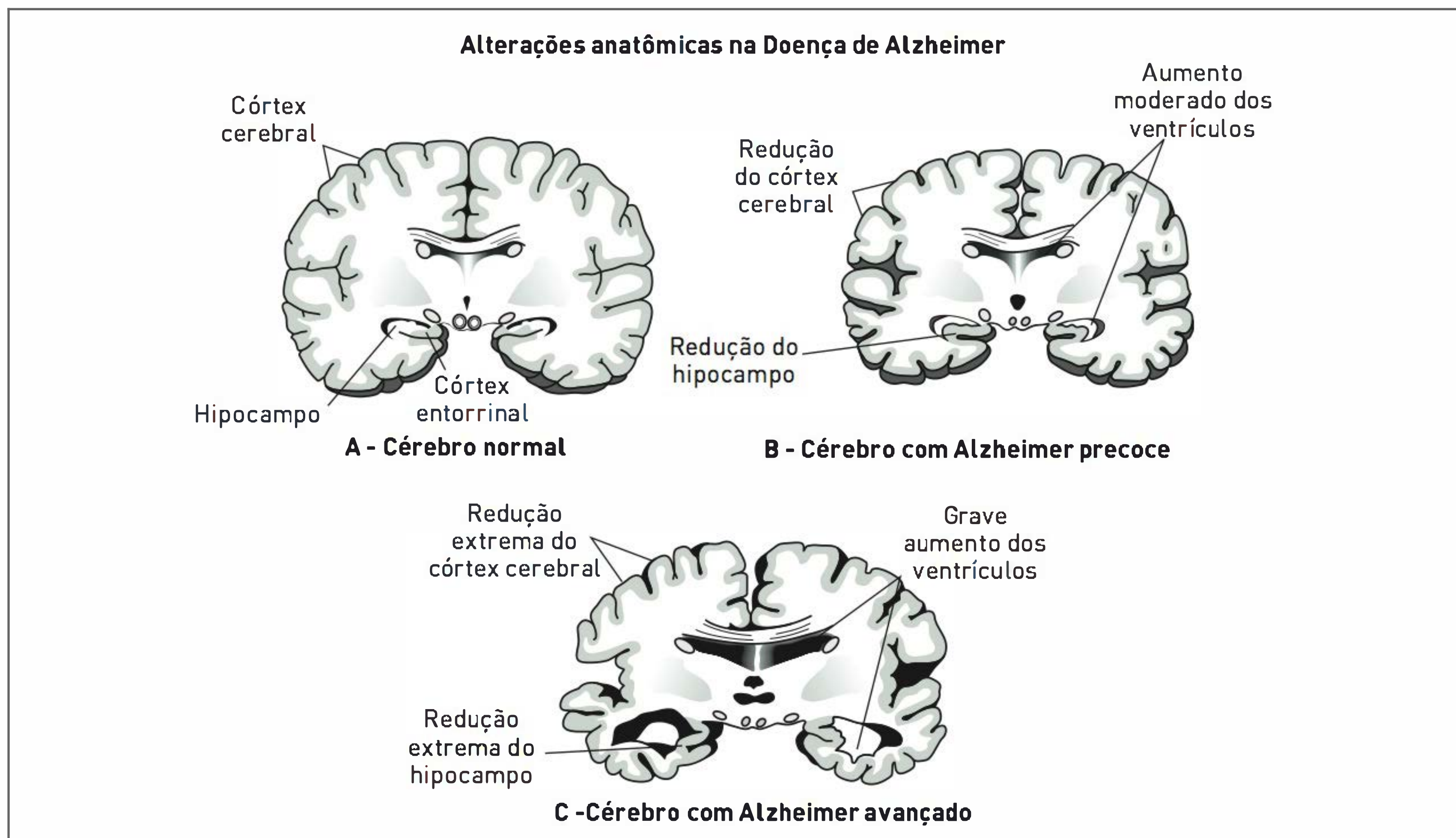
Duas classes de drogas são aprovadas para o tratamento de Alzheimer: os inibidores de colinesterase (**donepezila, rivastigmina, galantamina**) e um antagonista do receptor de glutamato (**memantina**). A principal ação dos três agentes parece ser retardar a progressão dos sintomas no início do tratamento.

QUADRO 91.5 Critérios diagnósticos para doença de Alzheimer

- Demência (conforme definição prévia).
- Dificuldades no aprendizado e na retenção de informações novas ou recentemente adquiridas.
- Pelo menos uma das seguintes características:
 - Dificuldades no manejo de tarefas complexas ou habilidades de raciocínio.
 - Dificuldades nas habilidades visuoespaciais e orientação geográfica.
 - Dificuldades na linguagem.
- As dificuldades são de início insidioso e progressivo, com base na história ou em exames repetidos da função cognitiva.
- Inexistência de doenças sistêmicas ou do sistema nervoso que justifiquem os sintomas.

Os tratamentos não farmacológicos são de fundamental importância e incluem apoio e educação para os cuidadores. Grupos de apoio, como a Associação Brasileira de Alzheimer,* podem auxiliar as famílias. Supervisionar os pacientes também é importante a fim de controlar me-

* Disponível em: www.abraz.com.br.

**FIGURA 91.3**

Alterações anatômicas no cérebro de pacientes com Doença de Alzheimer. Em A, um cérebro normal; em B, já se observa diminuição da área medial temporal (córtex entorrinal e hipocampo), atrofia cortical leve e aumento compensatório dos ventrículos. Em C, paciente com DA avançada – a atrofia é intensa nas áreas descritas e os ventrículos aumentam compensatoriamente (*hidrocefalia ex-vacuum*).

Fonte: Adaptada de National Institutes of Health.⁶

dicações, finanças e atividades potencialmente perigosas (p. ex., dirigir). Por fim, algumas medidas podem ter impacto benéfico, como dieta adequada, uso de ácido graxo ômega 3 (DHA), atividade física e exercícios cognitivos.

DEMÊNCIA VASCULAR

Definição

A demência vascular (DV) caracteriza-se por pacientes portadores de doença cerebrovascular que apresentam áreas de infarto em topografias cerebrais, justificando os sintomas.

Epidemiologia

Pelo menos 20% do grupo de pacientes com demência apresentam doença cerebrovascular. No entanto, é frequente a ocorrência de doença cerebrovascular comórbida à doença de Alzheimer, sendo em geral difícil determinar a participação de cada doença no comprometimento cognitivo. Homens e mulheres evidenciam prevalência semelhante, e os principais fatores de risco são doença cardiovascular, diabetes e hipertensão.

Patogênese

O principal substrato fisiopatológico é a aterosclerose, com dois mecanismos principais: obstrução ateroembólica em grandes vasos (cerebral anterior, média e posterior) e infarto em nível arteriolar, gerando pequenos infartos (< 1,5 cm, cognominados lacunas) no tálamo, nos núcleos da base e na substância branca subcortical.

Outras etiologias menos comuns são CADASIL (arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia), angiopatia amiloide cerebral e vasculites do SNC.

Manifestações clínicas

O achado mais consistente para determinação da DV é um acidente vascular cerebral com declínio cognitivo evidente.

Tipicamente, podem ocorrer acidentes vasculares subclínicos nos pacientes que determinam uma piora clínica escalonada.

Além das manifestações motoras, com paresias e/ou alentecimento psicomotor, esses pacientes em geral apresentam maior déficit de atenção e das funções executivas.

Também ocorrem amnésia anterógrada, alterações de personalidade, afasias e agnosia, por vezes dificultando a diferenciação com DA. A existência de sinais neurológicos focais (hemiparesia, hemianopsia, hemianestesia, alterações em pares cranianos) é um forte indício localizador de doença cerebrovascular.

■ Diagnóstico

Fundamentalmente, a história e o exame clínico devem vincular temporalmente os sintomas cognitivos a um evento vascular, sobretudo se for de maneira escalonada. O resultado da neuroimagem também pode sugerir a ocorrência da doença se houver achado de múltiplos infartos bilaterais, notadamente no córtex, nos núcleos da base e na substância branca (Quadro 91.6).

■ Tratamento

A principal estratégia de tratamento deve ser a prevenção de doença cerebrovascular por meio do controle rigoroso dos fatores de risco (sobretudo diabetes, hipertensão e dislipidemia).

Uma vez instalada a demência vascular, o uso de inibidores de colinesterase pode apresentar pouco benefício. No entanto, a prevenção continua sendo fundamental para evitar novos eventos vasculares.

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

■ Definição

Os três sintomas típicos: **alterações progressivas da marcha, demência e urgeincontinência urinária** foram originalmente relatados por Hakim e Adams, havendo ventrículos cerebrais aumentados, sem achados de hipertensão intracraniana.

■ Patogênese

Inicialmente, postulou-se que os sintomas ocorriam devido a um desequilíbrio entre a produção e a reabsorção do líquido cefalorraquidiano, causando ventriculomegalia, porém sem hipertensão do líquido cefalorraquidiano. Pesquisas mais recentes sugerem que, adicionalmente ao desequilíbrio no fluxo de líquido cefalorraquidiano, exista disfunção na circulação cerebral. Acredita-se que os sintomas sejam provenientes de uma compressão lateral às estruturas ventriculares, alterando a perfusão de tratos, como o corticoespinhal (gerando as alterações de marcha), e fibras sacrais da coroa radiada (justificando os sintomas urinários).

QUADRO 91.6 Critérios diagnósticos para demência vascular

- Demência (conforme definição prévia).
- Existência de doença cerebrovascular que pode ser evidenciada por, pelo menos, uma das características a seguir:
 - Início do déficit cognitivo/piora notável de um comprometimento prévio em até três meses após um acidente vascular cerebral (define-se AVC pela presença de déficit neurológico focal de instalação aguda, que perdura por mais de 24 horas).
 - OU
 - Achados na neuroimagem de infartos cerebrais bilaterais rostrais ao tálamo.

■ Manifestações clínicas

Embora a existência desses três sintomas seja típica da síndrome, sintomas isolados também podem ser observados. Tipicamente ocorre, em um primeiro momento, alteração na marcha, caracterizada como uma apraxia de movimentos. Os pacientes apresentam dificuldades em iniciar a passada ou mudar de direção (“pés magnéticos”) e a marcha é lenta, com passos curtos. Se não for tratada, sobrevém déficit cognitivo e incontinência urinária.

A demência manifesta-se caracteristicamente por alentecimento da velocidade de pensamento e dificuldades nas funções executivas. O sintoma urinário mais frequente e inicial é a urgência, estando a incontinência associada à demência franca.

■ Diagnóstico

Os sintomas são confirmados com o achado de ventrículos aumentados na neuroimagem, sem que haja hipertensão craniana pela punção lombar. Paradoxalmente, embora a pressão não esteja aumentada, a drenagem de líquido cefalorraquidiano ocasiona melhora clínica de forma frequente.

■ Tratamento

A principal estratégia de tratamento é a derivação (*shunt*) da drenagem do líquido cefalorraquidiano, sendo mais frequente no Brasil o *shunt* ventriculoperitoneal. Durante a fase de diagnóstico, a melhora clínica após punção lombar já auxilia na predição da resposta terapêutica, ocorrendo em 50 e 90% dos pacientes, dependendo da técnica e da forma de derivação utilizadas. A recorrência dos sintomas requer investigação de hipo/hiperdrenagem de líquido cefalorraquidiano por disfunção da derivação.

DEMÊNCIA COM CORPÚSCULOS DE LEWY

■ Definição

A demência com corpúsculos de Lewy (DCL) caracteriza-se principalmente por alterações cognitivas associadas a parkinsonismo, *delirium*, alterações do sono e sintomas neuropsiquiátricos (alucinações visuais e depressão). Neuropatologicamente, são encontrados acúmulos intracelulares em neurônios corticais denominados corpúsculos de Lewy.

A DCL corresponde a cerca de 10% dos quadros demenciais, e, entre as doenças neurodegenerativas, é a segunda causa mais frequente depois de DA.

■ Patogênese

A DCL pode ser caracterizada como uma união entre aspectos da DA e da doença de Parkinson. Em pacientes com DCL, são observadas placas senis compostas de beta-amiloide, porém o que caracteriza a doença são os **corpúsculos de Lewy**, inclusões intraneuronais eosinofílicas de uma proteína denominada **alfa-sinucleína**.

Esses corpúsculos estão presentes na substância nigra em indivíduos com doença de Parkinson, porém, naqueles com DCL, a localização típica é em áreas corticais (sobretudo frontotemporal) e subcortical.

■ Manifestações clínicas e diagnóstico

Em geral, o déficit cognitivo mais proeminente é o do nível de atenção, com dificuldades nas funções executivas e na orientação visuoespacial (Fig. 91.4). Os sintomas extrapiramidais são típicos de parkinsonianos.

O diagnóstico de DCL deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam demência, cujos sintomas cognitivos iniciaram antes dos sintomas motores ou no máximo, concomitantemente. Nos pacientes que evidenciam sintomas extrapiramidais prévios ou diagnóstico estabelecido de doença de Parkinson, sobretudo se for por mais de um ano, deve-se considerar demência intrínseca à doença de Parkinson.

■ Tratamento

O manejo farmacológico desses pacientes é difícil, pois os agentes antiparkinsonianos podem acentuar os sintomas neuropsiquiátricos.

Os inibidores da colinesterase podem ser utilizados para pacientes com sintomas neuropsiquiátricos, porém apresentam pouco efeito naqueles com transtorno cognitivo.

Antipsicóticos, antidepressivos e benzodiazepínicos podem auxiliar na diminuição dos sintomas neuropsiquiátricos e do transtorno do sono.

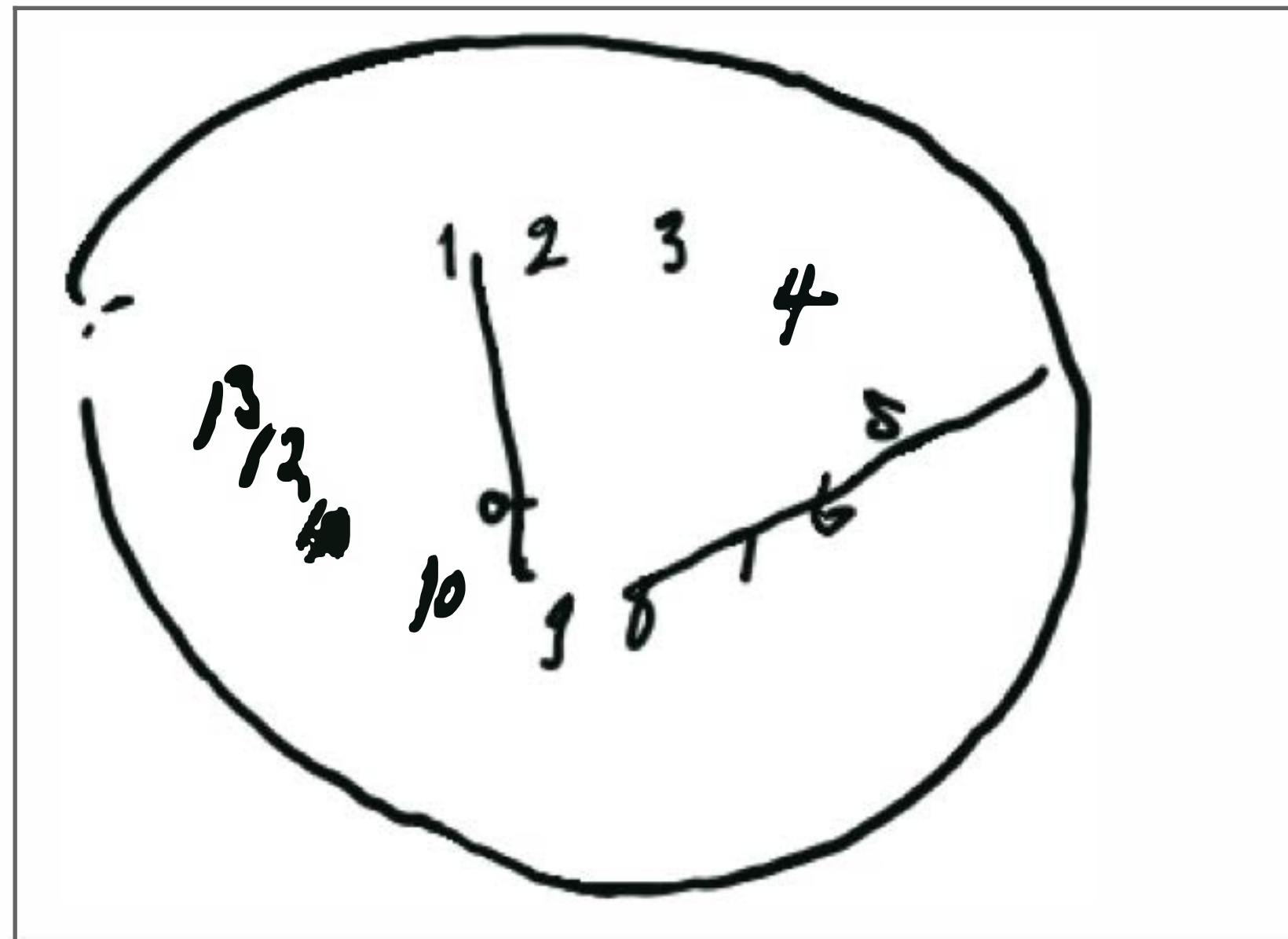


FIGURA 91.4

Déficit visuoespacial em caso de demência por corpúsculos de Lewy.

DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

■ Definição

Também conhecida como degeneração lobar frontotemporal, a demência frontotemporal (DFT) designa um grupo de doenças neurodegenerativas, cuja síndrome clínica é caracterizada tipicamente por **alterações no comportamento/relacionamento social e perda das funções executivas****. Como um grupo, as DFTs apresentam um início mais precoce, com a maior parte dos casos ocorrendo entre 50 e 70 anos. Após essa idade, a incidência tende a decrescer.

■ Patogênese

Por tratar-se de um grupo de diversas etiologias, os mecanismos patológicos são distintos. De maneira geral, as DFTs são divididas em dois grupos, conforme a existência ou não de inclusões intracelulares da proteína Tau. Ambos os grupos evidenciam igual incidência.

Entre as denominadas demências Tau positivas, a entidade mais típica é a **doença de Pick**, em que os acúmulos são também conhecidos por **corpúsculos de Pick**. Outras doenças significativas são a **paralisia supranuclear progressiva** e a **degeneração corticobasal**.

Os sintomas da DFT, sobretudo os comportamentais, ocorrem devido ao acometimento preferencial das áreas

** Funções executivas compreendem habilidades cognitivas que capacitam um indivíduo a realizar ações, tipicamente localizadas no córtex frontal. Incluem funções de organização (atenção, tomada de decisões, planejamento, sequenciamento, resolução de problemas) e de regulação (início de ações, autocontrole, autorregulação).⁷

temporal anterior e do córtex pré-frontal, especialmente o direito. Se outras áreas cerebrais são comprometidas, pode haver síndromes motoras ou de linguagem, principalmente síndromes afásicas, quando o lado esquerdo (dominante) é afetado (**demência semântica**).

■ **Manifestações clínicas**

As DFTs são em geral insidiosas, apresentando, de forma típica e inicial, apatia, embotamento afetivo e perda da iniciativa. Inicialmente, os pacientes podem preservar a memória, embora já com dificuldades nas funções executivas, e, com a progressão da doença, os sintomas comportamentais passam a ser mais proeminentes.

Em estágios avançados, a perda de memória torna difícil a diferenciação com DA. De acordo com o acometimento topográfico no cérebro, alguns sintomas de doença do neurônio motor podem ocorrer (p. ex., fraqueza, atrofia, fasciculações), bem como síndromes afásicas – sobretudo afasia motora, em que a anomia é um sinal precoce.

■ **Diagnóstico e curso clínico**

Os dados clínicos e neuropsicológicos podem ser confirmados com a realização de neuroimagem típica das DFTs: atrofia focal dos lobos frontais e/ou temporais. O estudo metabólico com PET-*scan* também pode auxiliar quando há hipocaptação de glicose pelos neurônios dessas áreas.

Por tratar-se de um grupo com etiologias distintas, pacientes com DFTs apresentam prognóstico variável. De maneira geral, indivíduos que evidenciam síndrome com acometimento motor têm uma sobrevida menor, e aqueles com afasias e/ou apraxias da fala manifestam curso mais protraído.

■ **Tratamento**

Não há tratamento específico para pacientes com DFTs, embora uma área de estudo atual seja sobre drogas que retardem e/ou inibam o substrato patológico da proteína Tau. As medicações são dirigidas aos sintomas comportamentais, com o uso de antipsicóticos atípicos (p. ex., quetiapina) para os sintomas como agitação psicomotora e delírios.

PSEUDODEMÊNCIA

A pseudodemência caracteriza-se por comprometimento cognitivo observado em alguns pacientes com transtorno depressivo maior. A semelhança dessa condição com um quadro demencial pode dificultar o diagnóstico. De maneira geral, os sintomas depressivos são mais proemi-

TABELA 91.4 Diferenças entre pseudodemência e demência

Pseudodemência	Demência
Início datado com alguma precisão	Imprecisão do início
História psiquiátrica	Antecedentes psiquiátricos são raros
Paciente queixa-se de declínio cognitivo enfática e detalhadamente	Poucas queixas, tendendo a esconder o déficit ou com história vaga
Pouco esforço para realizar tarefas	Pacientes se esforçam e usam notas, calendários para auxílio diário
Perda de memória para eventos recentes e remotos igualmente graves	Perda de memória para eventos recentes é mais intensa do que para eventos remotos
Sintomas não flutuam	Sintomas podem se acentuar à noite
Atenção e concentração preservadas	Geralmente atenção e concentração estão prejudicadas

Fonte: Adaptada de Kaplan e Sadock.¹

nentes, existe história de transtorno do humor, e em geral os pacientes apresentam maior percepção do declínio cognitivo (Tab. 91.4).

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro é compatível com o diagnóstico de **déficit cognitivo leve**.

Pelos dados obtidos por meio da história, afasta-se um quadro demencial: não há impedimento significativo na execução das tarefas diárias (não há interferência demasiada no trabalho/relações sociais/autocuidado). No entanto, evidentemente existe um comprometimento de memória, distinto do nível habitual do paciente. A dificuldade na realização de um de seus *hobbies*, sobretudo um em que é utilizada função executiva (palavras cruzadas), corrobora a suspeita clínica. Outro dado importante é o fato de o próprio paciente se queixar da alteração (i.e, tem percepção de seu déficit), em contraposição à anosognosia, observada em quadros demenciais mais graves. É possível que ocorra alterações neuropsiquiátricas sutis nesses pacientes (p. ex., briga com a esposa). Por fim, a inexistência de humor deprimido torna o diagnóstico de pseudodemência improvável.

Os critérios diagnósticos para déficit cognitivo leve, subtipo amnésico, estão listados a seguir:

- Reclamação em relação à memória, preferivelmente confirmada por acompanhante.
- Comprometimento de memória observado em bases objetivas, quando comparado ao esperado para a idade e o nível educacional.
- Demais funções cognitivas normais.
- Atividades de vida diária, em grande maioria, sem interferências.
- Inexistência de demência.

Devido às queixas, é realizada uma avaliação detalhada com testagem neuropsicológica, já que o miniexame do estado mental pode ser normal. No manejo inicial, é apropriada a avaliação com neuroimagem (podendo haver atrofia da porção medial do lobo temporal), e deve-se descartar causas orgânicas (dosagem de hormônios tireoidianos, vitamina B₁₂, sorologias para HIV/lues, etc.). A pesquisa do alelo ε4 configuraria um maior risco de desenvolver doença de Alzheimer.

O tratamento pode incluir treinamento cognitivo, uso de ácido graxo ômega-3 (óleo de peixe, DHA) e anticolinesterásicos (donepezila). Apresenta impacto benéfico em controlar os fatores de risco (diabetes, hipertensão) e instruir o paciente sobre o risco de desenvolvimento de demência – para que este possa planejar sua vida e manter um acompanhamento constante.

REFERÊNCIAS

1. Kaplan HI, Sadock BJ, editors. Synopsis of psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
2. Lourenço RA, Veras RP. Mini-exame do estado mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. Rev Saude Pública. 2006;40(4):712-9.
3. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. Am Fam Phys. 2006;73(7):1223-4.
4. Blennow K, De Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet. 2006;368(9533):387-403.
6. National Institutes of Health. National Institute on Aging [Internet]. Bethesda: NHI; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/>.
7. UCFS Memory and Aging Center [Internet]. San Francisco: Regents of the University of California; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em; <http://memory.ucsf.edu/Education>.
- Cummings JL. Alzheimer's disease New Engl J Med. 2004;351(1):56-67.
- Factora R, Luciano M. When to consider normal pressure hydrocephalus in the patient with gait disturbance. Geriatrics. 2008;63(2):32-7.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. Lancet. 2006;367(9518):1262-70.
- Knopman DS. Alzheimer's disease and other dementias. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil medicine. 23rd. ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 2667-76.
- Knopman DS. Dementia and cerebrovascular disease. Mayo Clin Proc. 2006;81(2):223-30.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005;65(12):1863-72.

Epilepsia

Francisco Tellechea Rotta

Daniele Fricke

Roberta Diehl Rodriguez

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 18 anos, branca, apresentou, aos 9 anos, crise convulsiva tônico-clônica generalizada ao despertar. Como os resultados dos exames físico geral, neurológico e complementares (eletrencefalograma e ressonância magnética nuclear) foram normais, não se iniciou a administração de nenhuma droga antiepilética. Após três meses da consulta, a paciente apresentou nova crise. Foi prescrito fenobarbital, 100 mg ao dia, porém não houve controle das crises.

Ao retornar para a consulta, quando questionada, relatou a ocorrência de abalos musculares tipo "sustos", quase diários, que ocorriam logo ao acordar. Os familiares e inclusive na escola também estavam preocupados com alguns episódios em que a paciente pareceu "desligar".

Foi realizado, então, novo eletrencefalograma que evidenciou complexo multiespícula-onda, pontaa-onda, com frequência de 3 Hz ou superior, generalizados e simétricos (Fig. 92.1), e iniciado tratamento com valproato de sódio, havendo resolução quase total das crises. Revisando a história médica familiar da paciente, não foram verificados casos de epilepsia ou outra anormalidade neurológica.

DEFINIÇÃO

As crises epiléticas, convulsivas ou não convulsivas, são manifestações clínicas neurológicas transitórias (p. ex., manifestações motoras, sensitivas, sensoriais, autonômicas, cognitivas, afetivas, etc.) decorrentes de descargas excessivas e hipsincrônicas de uma população de neurônios do encéfalo.

Havendo comprometimento motor (abalos ou contração muscular), essas crises são denominadas convulsivas. Há vários tipos de crises, cada uma com manifestações clínicas características. As crises epiléticas são sintomas comuns de um distúrbio da função cerebral e, por isso, ocorrem frequentemente em condições neurológicas e/ou médicas agudas (p. ex., meningites, hipoxia, coma hiperglicêmico não cetótico). Essas crises que ocorrem apenas quando há uma doença neurológica ou sistêmica aguda e que não recorrem posteriormente não caracterizam a epilepsia.

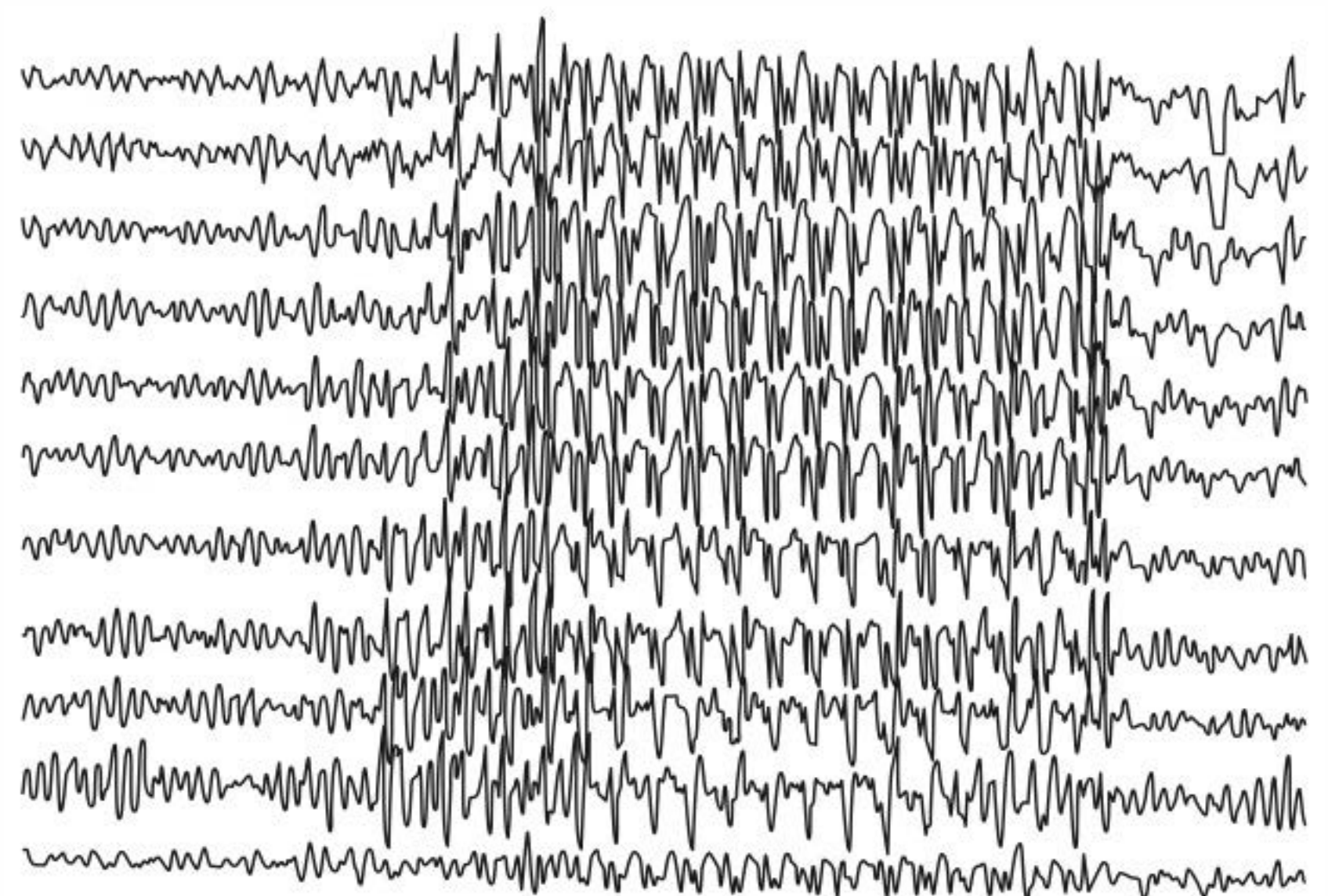


FIGURA 92.1
Eletrencefalograma em vigília.

A epilepsia é uma condição crônica caracterizada por crises convulsivas ou não convulsivas que ocorrem de forma imprevisível, independentemente de qualquer fator externo. Contudo, isso não significa que algumas crises epiléticas não apresentem mais sensibilidade a determinados fatores desencadeantes externos, como a estimulação luminosa intermitente, mas que elas podem ocorrer independentemente desses fatores. Em geral, vários tipos de crises coexistem em pessoas com epilepsia, e os tipos de epilepsia diferem de acordo com a idade, a causa provável, a história familiar e o prognóstico.

A síndrome epilética constitui-se em epilepsias bem caracterizadas quanto ao tipo de crises, etiologia, prognóstico, idade de início, história familiar, frequência das crises, estudo de imagens, fatores precipitantes e eletrencefalograma.

EPIDEMIOLOGIA

A epilepsia é uma das doenças primárias do sistema nervoso central (SNC) mais comuns, afetando 40 milhões de pessoas no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS),¹ a epilepsia corresponde a 1% da carga global de doenças (*global burden of disease*), taxa equivalente à de câncer de pulmão nos homens e à de câncer de mama nas mulheres. Anualmente, nos Estados Unidos, cerca de 150 mil adultos apresentam a primeira crise convulsiva e cerca de 40 a 50% desses episódios ocorrem e são classificados como epilepsia.

A incidência cumulativa de epilepsia em países desenvolvidos é estimada em 1% aos 15 anos de idade, aumentando para 3% aos 74 anos de idade e para 4,4% aos 85 anos. Esta é significativamente menor do que a incidência cumulativa de apresentar qualquer crise convulsiva, que é de 10% aos 85 anos de idade.

Os homens parecem apresentar uma taxa de incidência de epilepsia um pouco maior do que a das mulheres, mas essa diferença provavelmente decorre da alta prevalência de traumatismo craniano em homens em relação às mulheres. Há uma maior prevalência de epilepsia em indivíduos em idades extremas (nos mais jovens e nos mais velhos).

Os países subdesenvolvidos apresentam maior incidência de epilepsia em relação aos desenvolvidos. Acredita-se que vários fatores contribuam para esse fato, como prevalência maior de doenças parasitárias, lesões ao nascimento, acidentes e violência.

ETIOLOGIA

As crises são causadas devido a um desvio do equilíbrio normal entre excitação e inibição dentro do SNC. Pelo

fato de existirem diversas propriedades que controlam a excitabilidade neuronal, não é surpresa que existam muitas maneiras diferentes de perturbar esse equilíbrio normal e, por isso, podem apresentar etiologias diversas (Quadro 92.1).

SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas apresentados por pacientes com epilepsia variam conforme o subtipo da doença.

QUADRO 92.1 Causas de crises de epilepsia

Neonatos (< 1 mês)

- Hipoxia perinatal e isquemia
- Hemorragia intracraniana e trauma
- Infecção aguda do SNC (meningite viral e bacteriana)
- Distúrbios metabólicos (hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência/dependência de piridoxina)
- Cessação do uso de drogas
- Distúrbios do desenvolvimento (adquiridos ou genéticos)
- Condições genéticas

Lactentes e crianças (> 1 mês e < 12 anos)

- Convulsão febril
- Distúrbios genéticos (metabólico, degenerativo, síndromes epiléticas primárias)
- Infecção do SNC
- Distúrbios do desenvolvimento (adquiridos ou genéticos)
- Trauma
- Idiopática

Adolescentes (12-18 anos)

- Trauma
- Distúrbios genéticos
- Infecção
- Tumor cerebral
- Uso de droga ilícita
- Idiopática

Adultos jovens (18-35 anos)

- Trauma
- Abstinência de álcool
- Uso de droga ilícita
- Tumor cerebral
- Idiopática

Adultos (> 35 anos)

- Doença cerebrovascular
- Tumor cerebral
- Abstinência de álcool
- Distúrbios metabólicos (uremia, insuficiência hepática, anormalidades nos eletrólitos, hipoglicemia)
- Doença de Alzheimer e outras doenças degenerativas do SNC
- Idiopática

Fonte: Adaptado de Lowenstein.²

■ Classificação

Crises convulsivas, epilepsias e síndromes epiléticas são classificadas de acordo com um esquema proposto pela International League Against Epilepsy (ILAE): The International Classification of Epileptic Seizures, Epileptic Syndromes and Epilepsy.³ O Quadro 92.2 apresenta uma versão resumida desses sistemas de classificação. A classificação das crises epiléticas divide-as em duas categorias principais: crises parciais (ou focais), cuja atividade é restrita a áreas discretas do córtex cerebral, e crises generalizadas, em que há envolvimento difuso

QUADRO 92.2 Classificação das crises epiléticas, das epilepsias e das síndromes epiléticas

Crises parciais

Crise parcial simples (com consciência preservada)

- Com sinais motores (jacksoniana, adversiva)
- Com sintomas somatossensoriais ou sensoriais especiais
- Com sintomas ou sinais autonômicos
- Com sintomas psíquicos

Crise parcial complexa (com consciência alterada)

- Crise parcial simples seguida de perda de consciência
- Com perda inicial da consciência

Crise secundariamente generalizada

- Crise parcial simples que evolui para crise tônico-clônica generalizada
- Crise parcial complexa que evolui para crise tônico-clônica generalizada
- Crise parcial simples que evolui para complexa e crise tônico-clônica generalizada

Crise generalizada

- Crise tônico-clônica
- Crise de ausência
- Crise de ausência atípica
- Crise mioclônica
- Crise tônica
- Crise atônica

Epilepsias localizadas (focal, parcial)

- Idiopáticas
 - Epilepsias focais benignas da infância (p. ex., epilepsia benigna da infância com paroxismos temporais)
- Sintomáticas
 - Epilepsia parcial contínua
 - Epilepsia do lobo temporal
 - Epilepsia extratemporal

Epilepsia generalizada

- Idiopática
 - Convulsões neonatais benignas
 - Epilepsia com ausência da infância
 - Epilepsia mioclônica juvenil
 - Outras epilepsias generalizadas idiopáticas
- Criptogênica ou sintomática
 - Síndrome de West (espasmos infantis)
 - Encefalopatia mioclônica precoce
 - Síndrome de Lennox-Gastaut
 - Epilepsia mioclônica progressiva

Síndromes especiais

- Convulsões febris

Fonte: Adaptado de Scheuer e Pedley.⁴

simultâneo de grandes áreas cerebrais em um padrão bilateral simétrico. As crises parciais são subclassificadas conforme o nível de consciência: se mantido, a crise é parcial simples, se alterado, complexa. As crises primariamente generalizadas são subclassificadas pela existência ou não de aspectos característicos de movimento convulsivo.

As epilepsias e as síndromes epiléticas são classificadas, quanto à localização, em generalizadas e localizadas (parciais, focais) e, quanto à etiologia, em sintomáticas, idiopáticas ou criptogênicas. As síndromes sintomáticas indicam epilepsia de etiologia conhecida ou suspeita, criptogênicas de (etiologia desconhecida) e idiopáticas (as sem causa conhecida, mas com forte história familiar e provavelmente com base genética).

O conhecimento dos conceitos discutidos anteriormente, bem como a correta classificação, são essenciais para o manejo de pacientes com epilepsia, já que a escolha do tratamento está baseada no tipo de crise e principalmente na síndrome epilética (associada à história natural e ao prognóstico conhecidos).

DIAGNÓSTICO

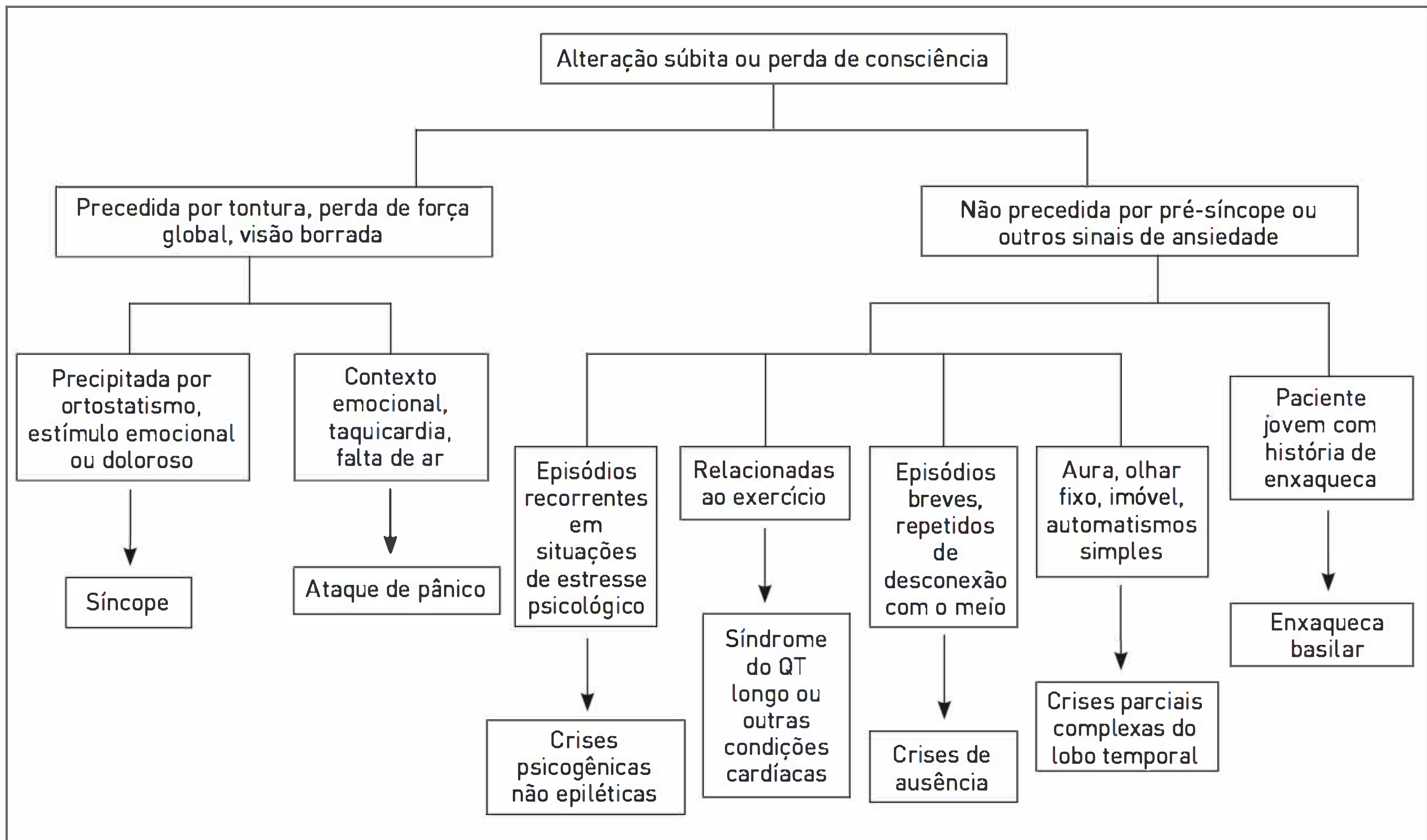
Em pacientes com uma primeira crise epilética, deve-se primeiramente caracterizar o evento, determinar se foi de fato uma crise epilética e se foi mesmo a primeira ocorrência. A realização de uma anamnese completa e cuidadosa, e de exame físico e neurológico são muito importantes em pacientes que apresentaram uma crise epilética. O relato de uma pessoa que tenha observado a crise é de extrema valia, principalmente porque auxilia nos diagnósticos diferenciais. Ao conduzir de forma adequada história, exame físico e neurológico, é possível muitas vezes, que o diagnóstico seja realizado sem a necessidade de exames complementares.

Alguns distúrbios episódicos podem se apresentar de forma similar a crises convulsivas ou epilepsia, como síncope, enxaqueca, intoxicações por drogas ou transtornos mentais, como as crises psicogênicas. Não há um único teste, sintoma ou achado clínico que seja eficaz para diferenciar crises epiléticas de eventos não epiléticos.

A próxima etapa na avaliação desses pacientes é determinar a causa da crise, pois algumas alterações que podem ocorrer concomitantemente a crises epiléticas requerem tratamento imediato, e outras influenciam muito para decidir sobre o início da terapia antiepilética (Fig. 92.2).

■ Eletrencefalograma (EEG)

Esse exame deve ser considerado como parte da avaliação neurodiagnóstica de pacientes que apresentaram uma

**FIGURA 92.2****Diagnóstico diferencial de perda ou alteração súbita de consciência.**Fonte: Adaptada de Engel.⁵

primeira crise epilética provavelmente não provocada, pois indica o risco de recorrência das crises (nível B). Após uma única crise não provocada, a evidência de atividade epileptiforme no EEG aumenta o risco de recorrência para 60%, independentemente se a crise foi focal ou generalizada. Um EEG normal não descarta a possibilidade de uma alteração epilética ter ocorrido, pois cerca de 50% das pessoas clinicamente diagnosticadas com crise epilética apresentam um EEG normal.

■ Exame de imagem

Recomenda-se que um exame de imagem do encéfalo, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RM), seja considerado como parte do exame neurodiagnóstico em adultos que apresentam a primeira crise epilética não provocada (nível B). Para a escolha do exame a ser realizado, deve-se levar em conta de forma individual as circunstâncias clínicas. A TC apresenta a vantagem de um resultado mais rápido, sendo escolhida em situações de emergência, mas a RM evidencia mais sensibilidade, optando-se por ela em situações eletivas.

■ Exames laboratoriais

Eletrólitos, glicose, hemograma e leucograma podem ser úteis em circunstâncias específicas, mas não existem dados suficientes para recomendar a realização deles rotineiramente (nível U).

■ Punção lombar e rastreamento toxicológico

Esses exames devem ser solicitados de acordo com as circunstâncias apresentadas, pois não há evidências para recomendar a realização deles rotineiramente (nível U).

TRATAMENTO

A utilização de drogas antiepiléticas após uma primeira crise não provocada é questionada, devendo-se considerar o risco de recorrência, as condições relacionadas às atividades dos pacientes e a relação entre risco e benefício. A tendência atual é iniciar o tratamento após a ocorrência da segunda crise não provocada (Fig. 92.3 e Tab. 92.1)

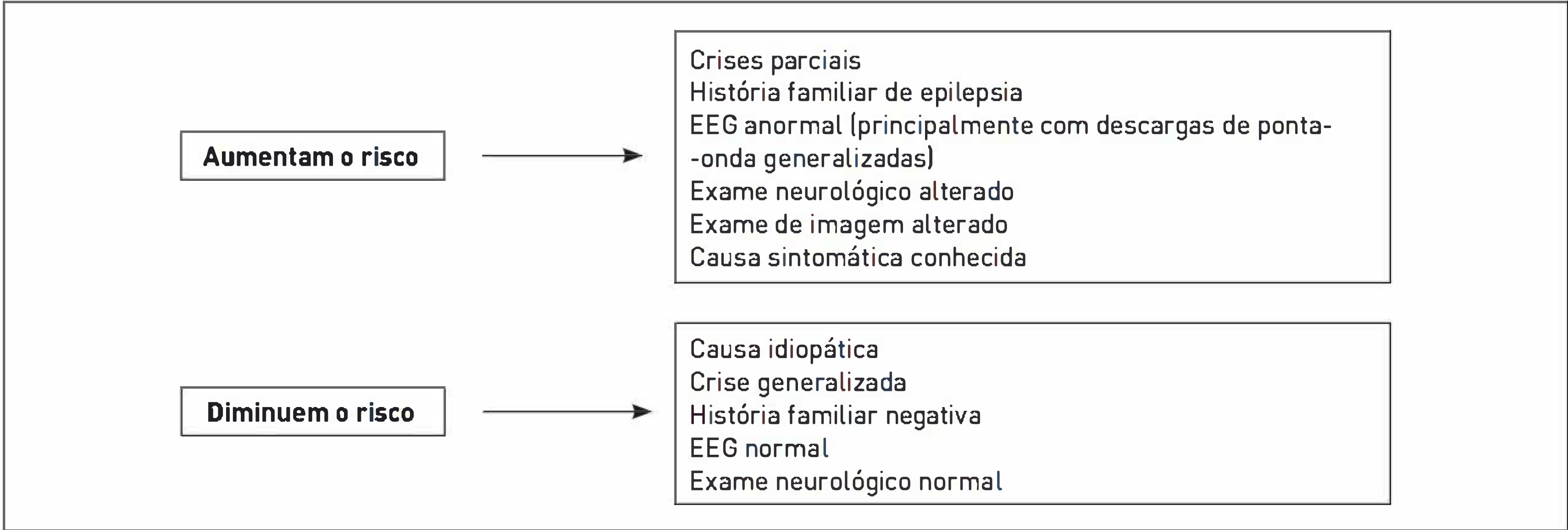


FIGURA 92.3
Fatores de risco para recorrência de crises epiléticas.
Fonte: Adaptada de Sirven.⁶

TABELA 92.1 Drogas utilizadas para tratar diferentes tipos de crises e epilepsias

Tipo de crise ou síndrome epilética	Droga inicial	Droga de segunda escolha ou terapia adjuvante
Crise tônico-clônica primariamente generalizada	VPA	PB, PRM, CBZ, DPH
Crise parcial (com ou sem generalização secundária)	CBZ, OXC, DPH	PB, VPA, PRM, FBM, LMT, GPT, VGB, TGB e TPR
Crises de ausência	ETX,VPA	Acetazolamida, BZD
Crises mioclônicas*	VPA	CLZ
Crises atônicas	BZD	VPA
Crise febril	BZD, PB, PRM	VPA
Epilepsia de ausência juvenil	VPA	ETX, LMT
Epilepsia mioclônica juvenil		
Grande mal do despertar		
Síndrome de West	VPA	VGB, ACTH, corticosteroide
Epilepsias parciais benignas	CBZ, OXC	PRM, DPH
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA	FBM, CLZ

VPA, ácido valproico; CBZ, carbamazepina; OXC, oxicarbazepina; DPH, fenitoína; BZD, benzodiazepínicos; ETX, etossuximida; PB, fenobarbital; PRM, primidona; TPR, topiramato; VGB, vigabatrina; FBM, felbamato; GPT, gabapentina; LMT, lamotrigina; CLZ, clobazam; TGB, tiagabina.
*Nesse caso, não se deve utilizar CBZ, DPH e VGB.

Estado de mal epilético

O estado de mal epilético é definido pela ocorrência de crise epilética prolongada ou crises repetidas sem que haja sinal clínico de interrupção entre os ataques. Não há um consenso sobre o limite de tempo. Estudos experimentais observam que há dano neuronal irreversível após aproximadamente 30 minutos de atividade epilética contínua, e, por esse motivo, esse intervalo de tempo tem sido adotado pela maioria dos profissionais.⁷

Os estados de mal epilético generalizado convulsivo e não convulsivo são condições neurológicas potencialmente associadas a significativos índices de morbidade e mortalidade; por isso, o tratamento efetivo e imediato deve ser instituído.

O tratamento de escolha para casos de estado de mal epilético generalizado convulsivo é a administração intravenosa de diazepam, 10 mg, ou lorazepam, 4 mg, seguida por 15 a 18 mg/kg de fenitoína. Se as crises continuarem após 10 minutos da primeira injeção, outra dose de diazepam, 10 mg, intravenosa, é recomendada. O estado de mal epilético generalizado convulsivo refratário é tratado com infusão contínua de midazolam, propofol ou barbitúricos.

CASO CLÍNICO COMENTADO

As características clínicas apresentadas pela paciente, com crises epiléticas tipo mioclonias e ausências, associadas ou não a crises tônico-clônicas generalizadas, padrão eletroencefalográfico com complexos espícula-onda ritmados em torno de 3 Hz ou mais, de forma bilateral e síncrona com início e final abruptos, inexistência de alterações no exame de imagem e idade de início, são compatíveis

com o diagnóstico de epilepsia mioclônica juvenil. É administrado valproato de sódio para a paciente, droga de primeira escolha nas epilepsias generalizadas, havendo regressão total das crises.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world [Internet]. Genova: WHO; 2005 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf.
2. Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, et al., editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2311-25.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
4. Scheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med*. 1990;323(21):1468-74.

5. Engel J. *Epilepsy global issues for the practicing neurologist*. New York: Demos; 2005.

6. Sirven, JL. Antiepileptic drug therapy for adults: when to initiate and how to choose. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(12):1367-75.

7. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006;13(5):445-50.

LEITURAS RECOMENDADAS

Faught E. Epilepsy case studies. *Neurol Clin*. 2006;24(2):291-307.

Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69(21):1996-2007.

Serrano-Castro PJ, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, Galán-Barranco JM, Moreno-Alegre V, Mercadé-Cerdá JM. Consensus clinical practice guidelines of the Sociedad Andaluza de Epilepsia for the diagnosis and treatment of patients with their first epileptic seizure in emergencies. *Rev Neurol*. 2009;48(1):39-50.

Distúrbios do movimento

Daniele Fricke

Roberta Diehl Rodriguez

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 63 anos, empresário de uma multinacional, apresentou tremor no membro superior direito há um ano, sem prejuízo funcional. Ele percebeu o tremor à noite enquanto assistia à televisão. Relatou também que seus familiares notaram uma assimetria em seus movimentos durante exercícios de caminhada: o lado direito não se movia como o esquerdo. Os colegas de trabalho reclamaram que ele não era mais tão sorridente quanto antes e parecia estar fugindo dos compromissos sociais. O paciente atribuiu seus sintomas ao excesso de trabalho e ao estresse e afirmou que passaria em seguida.

No ano seguinte, passou a apresentar também tremor na mão esquerda e sentiu que seu corpo estava muito lento, demorando muito mais tempo para fazer suas atividades, inclusive tomar banho. Por isso, procurou auxílio médico. Ele afirmou não haver história familiar de sinais e sintomas semelhantes e também disse não apresentar doenças preexistentes, nem utilizar medicamentos cronicamente.

Ao realizar exame, foram observados expressão facial embotada, marcha com passos curtos, com pouco movimento de balanço dos membros, tremor de repouso no hemicorpo direito e no membro superior esquerdo, movimentos manuais lentos e com amplitude reduzida, rigidez em roda denteada, sem instabilidade postural. Em relação aos nervos cranianos, à coordenação, à sensibilidade e aos reflexos, não houve particularidades. O paciente realizou ressonância magnética nuclear de encéfalo (RM) e exames laboratoriais gerais, dosagem de vitamina B12, ácido fólico, sorologia para sífilis e hormônio tireoestimulante (TSH), que evidenciaram resultados normais. Por meio de eletroneuromiografia (ENMG), foi possível confirmar tremor em repouso de 4 a 6 Hz.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do movimento compõem um grupo heterogêneo de doenças que alteram o controle voluntário do movimento sem afetar diretamente a força muscular, a sensibilidade ou a função cerebelar. Ocorrem devido a uma disfunção nos núcleos da base (NBs), que são massas subcorticais simétricas localizadas nas porções mais inferiores dos hemisférios cerebrais. Os NBs são constituídos de cinco núcleos interconectados: caudado, putame, globo pálido (GP), substância negra e núcleo subtalâmico. Os dois primeiros, por apresentarem estruturas anatômicas e

funcionais semelhantes, são denominados, em conjunto, de corpo estriado (CE) (Fig. 93.1).

O funcionamento básico dos NBs baseia-se em mecanismos inibitórios e excitatórios distribuídos em três circuitos básicos. O primeiro circuito, corticocortical, inicia no córtex cerebral, passa por caudado e putame, segmento interno do globo pálido, tálamo e volta ao córtex. O segundo, nigroestriatal, conecta a substância negra com o caudado e o putame. E o terceiro, estriatopálido, projeta-se do caudado e do putame para o segmento externo do globo pálido, núcleo subtalâmico e volta para o segmento interno do globo pálido (Fig. 93.2).

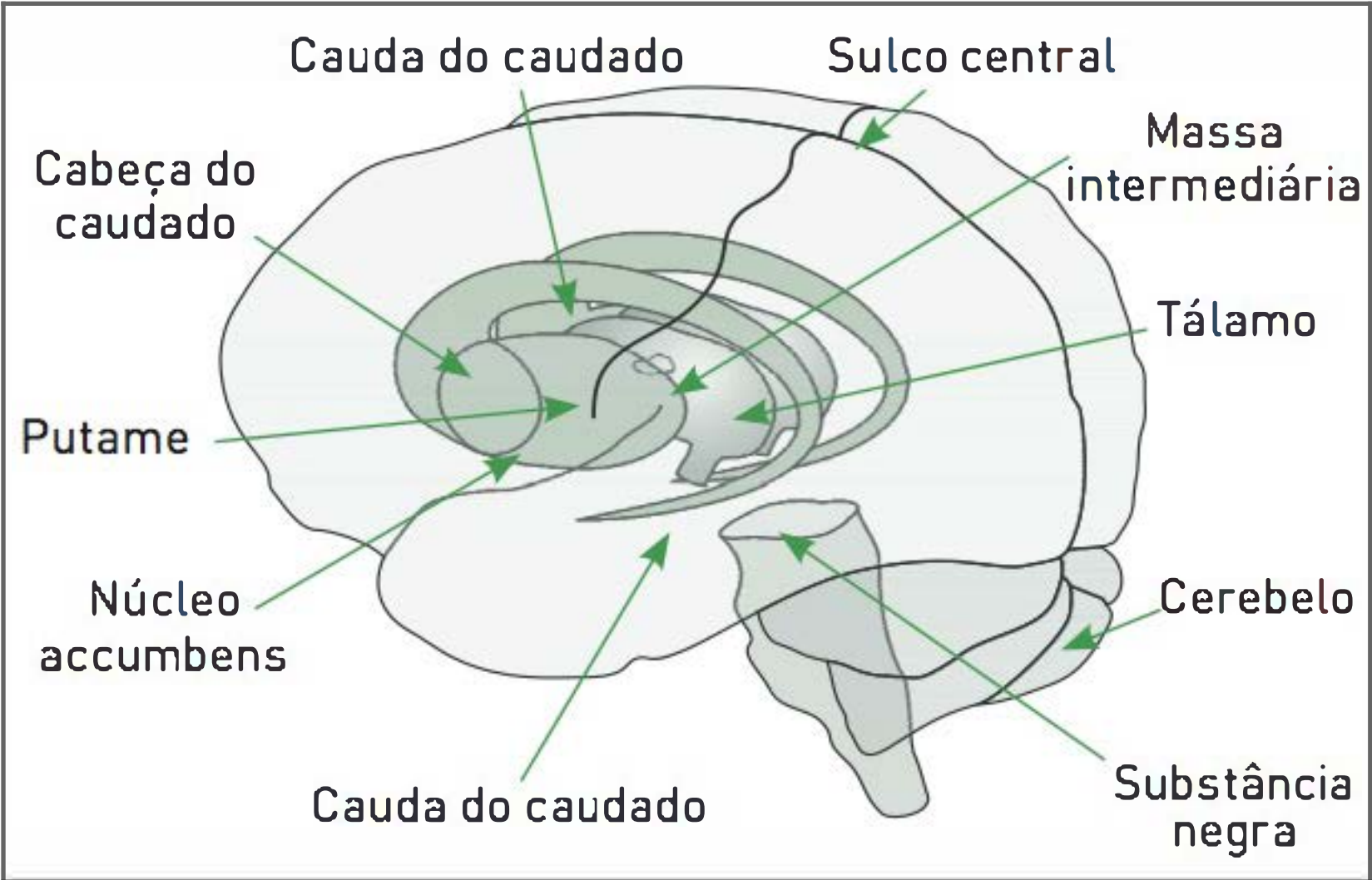


FIGURA 93.1
Localização anômica dos núcleos da base.
Fonte: Adaptada de Blandini e colaboradores.¹

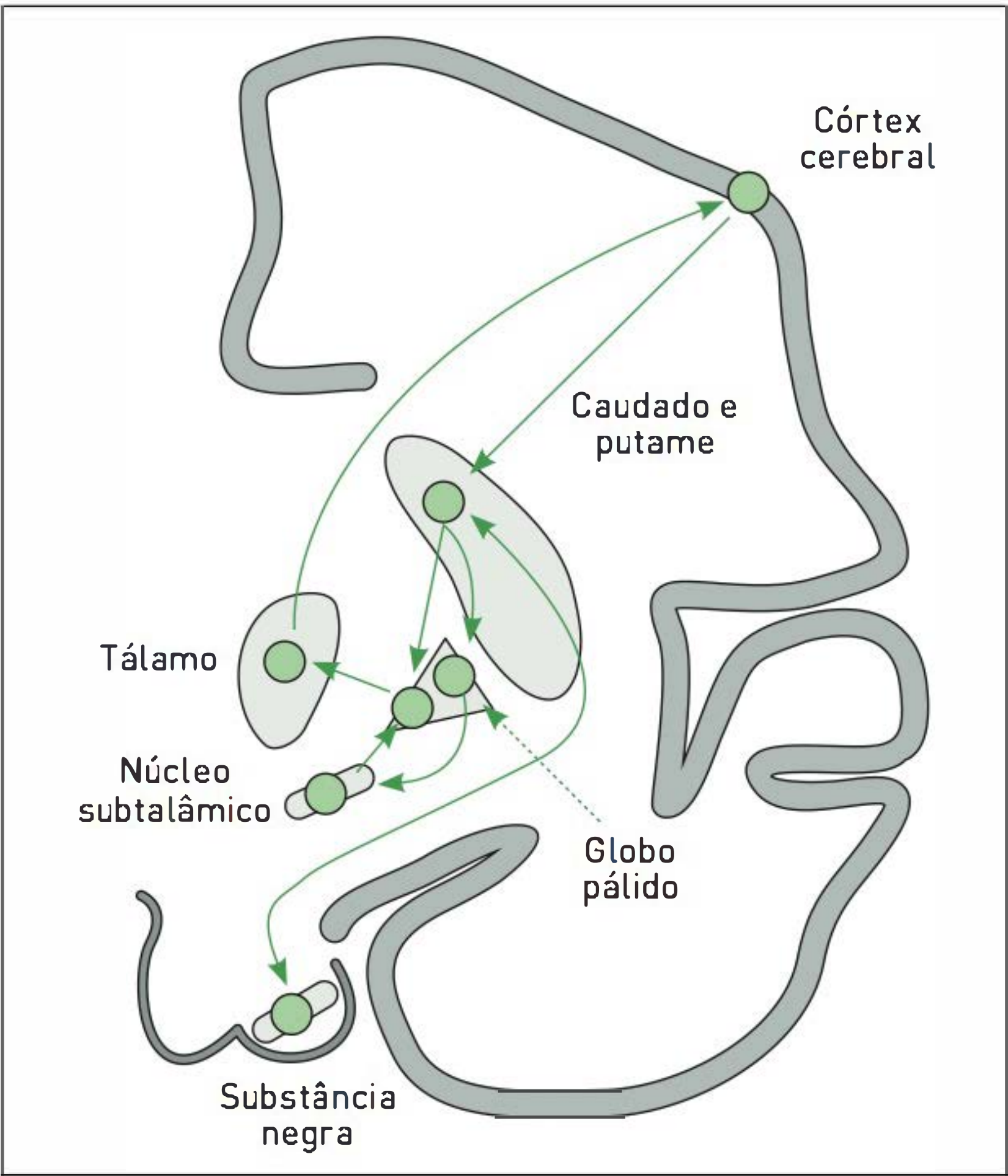


FIGURA 93.2
Funcionamento básico dos núcleos da base.
Fonte: Adaptada de Aminoff e colaboradores.²

A apresentação clínica dos distúrbios do movimento é complexa e variável, tornando o diagnóstico muitas vezes difícil, mesmo quando realizado por especialistas experientes. A primeira etapa na abordagem diagnóstica é definir a fenomenologia do problema. De um modo geral, pode-se dividir os sinais/sintomas dos distúrbios

do movimento em duas grandes categorias: distúrbios hipercinéticos e hipocinéticos (Tab. 93.1).

TABELA 93.1 Classificação dos distúrbios do movimento

Tipo de movimento	Características
Hipocinéticos	
Bradicinesia	Lentificação do movimento
Hipocinesia	Força do movimento – amplitude menor
Hipercinéticos	
Movimentos imprevisíveis ou irregulares	
Mioclonia	Contração de um músculo ou de um grupo muscular súbita e irregular, como um choque
Coreia	Movimento despropositado, rápido, contínuo, breve e irregular. Frequentemente envolve o membro de maneira distal
Atetose	Movimento lento, ondulado, irregular, em contorção, frequentemente associado à coreia
Balismo	Movimento em arremesso, violento, que envolve, com frequência, o membro proximalmente. É geralmente unilateral (hemibalismo), mas pode ser bilateral
Tiques	Movimentos estereotipados, irregulares, simples ou complexos
Discinesias	Movimentos estereotipados que envolvem comumente a face e os músculos orais, manifestando-se com protrusão da língua, mastigação e careta facial. O tronco e as extremidades estão frequentemente envolvidos
Com ou sem movimentos regulares	
Tremor	Movimento involuntário, oscilatório, rítmico de uma parte do corpo. Frequentemente envolve as extremidades distais. É subclassificado conforme a posição do membro: repouso, ação, intenção e postura
Distonia	Contração anormal de um grupo muscular, sustentado ou persistente, como consequência de uma postura anormal do membro
Rigidez	O tronco e as extremidades estão frequentemente envolvidos. Essa condição é observada após o uso crônico de antipsicóticos, bloqueadores de dopamina ou drogas antieméticas

Definida a fenomenologia, deve-se identificar outros achados neurológicos e não neurológicos e tentar definir se há uma síndrome específica (Fig. 93.3). Para isso, a realização de exames complementares pode ser de grande valia.

A seguir, são apresentadas e definidas algumas síndromes mais prevalentes, caracterizadas por movimentos anormais.

DOENÇA DE PARKINSON (PARKINSONISMO PRIMÁRIO)

Definição

A doença de Parkinson (DP) é neurodegenerativa progressiva, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos de parkinsonismo.

Epidemiologia

A DP afeta entre 100 a 200/100.000 pessoas com mais de 40 anos de idade. Não ocorre comumente em pessoas jovens com menos de 40 anos, e a incidência aumenta rapidamente após os 60 anos, sendo a média da idade de diagnóstico de 70,5 anos. A taxa de incidência é maior em homens (3:2).

Patogênese

Há degeneração dos neurônios que contêm neuromielina no tronco cerebral, especialmente na camada ventral da parte compacta da substância negra e no *locus coeruleus*. Muitos dos neurônios sobreviventes contêm inclusões proteináceas citoplasmáticas eosinofílicas designadas corpos de Lewy, a característica patológica típica da doença. Quando os sintomas manifestam-se, a substância negra já perdeu cerca de 60% dos neurônios dopaminérgicos, e o conteúdo de dopamina do estriado é cerca de 80% inferior ao normal.

Etiologia

A etiologia dessa doença é multifatorial: envelhecimento normal, influência genética, fatores ambientais e tóxicos.

Sinais e sintomas

Há quatro sinais cardinais da DP que podem ser agrupados com o acrônimo TRAP: tremor de repouso, rigidez, acinesia (ou bradicinesia) e instabilidade postural. Adicionalmente, existem outros sintomas, como postura fletida e fenômeno de congelamento. O início é insidioso, e o tremor de repouso é o primeiro sintoma observado em 70% dos casos. Os sintomas em geral apresentam-se

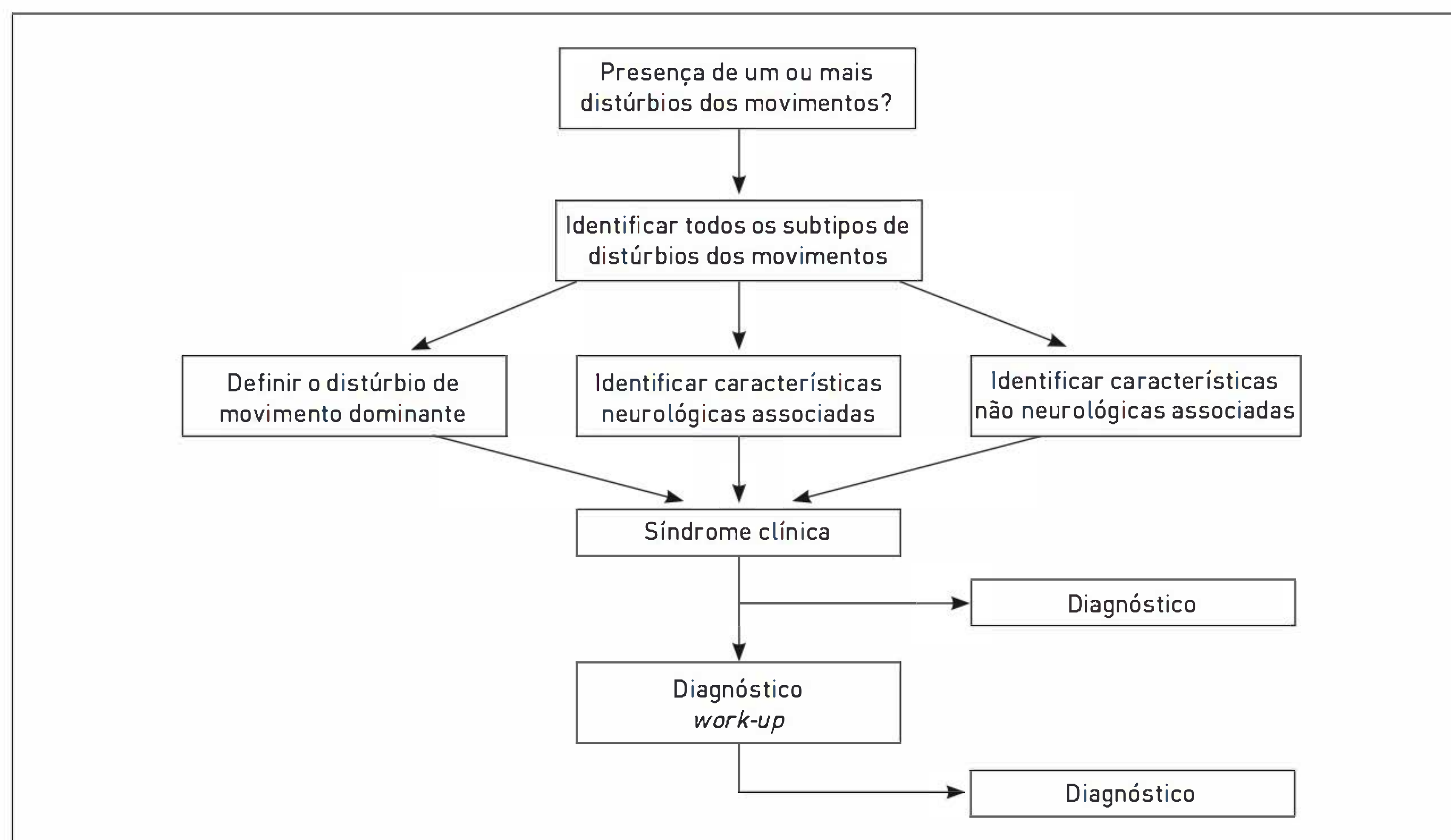


FIGURA 93.3

Uma abordagem sistemática para diagnóstico de pacientes que apresentam distúrbios do movimento.

Fonte: Adaptada de Abdo e colaboradores.³

de maneira unilateral e, em seguida, bilateral devido à progressão da doença.

Além dos sinais motores que definem o parkinsonismo, a maioria dos pacientes com DP também evidencia sinais comportamentais (Quadro 93.1).

A DP, de modo didático, tem duas formas básicas de apresentação: com predomínio de tremor e acinético-rígida.

Forma com predomínio de tremor. Apresenta-se como tremor de repouso, unilateral, de início insidioso e piora progressiva, geralmente em meses ou anos, que afeta as demais extremidades e o segmento cervical com o desenvolvimento da doença. É a forma que ocorre na maioria dos casos de DP idiopática.

Forma acinético-rígida. É mais dificilmente reconhecida. Nota-se uma maior lentidão para realizar atividades cotidianas e marcha com passos curtos. Em alguns casos, essa restrição de movimentos é tão acentuada em somente um dos hemisférios que o paciente é diagnosticado erroneamente com doença cerebrovascular. Esses casos podem passar anos sem o estabelecimento do diagnóstico correto e, em casos extremos, por até uma década.

■ **Diagnóstico**

O diagnóstico tem como base critérios clínicos. Não há ainda um marcador biológico específico ou um teste

diagnóstico definitivo para a DP. O critério-padrão é a apresentação, na autópsia, de corpúsculos de inclusão de Lewy. Os exames de imagem e laboratoriais são utilizados para descartar outras causas de parkinsonismo. Na prática clínica, o diagnóstico é baseado na existência de uma combinação de sinais motores cardiais (tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural) associados, sintomas excludentes e resposta à levodopa. Embora o diagnóstico de DP seja simples em pacientes com uma apresentação clássica, a diferenciação de outras formas de parkinsonismo pode ser um desafio nos estágios iniciais da doença quando os sinais e os sintomas coincidem com os de outras síndromes. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com DP são diagnosticados erroneamente, enquanto 20% dos pacientes diagnosticados com DP apresentam outro diagnóstico na autópsia, como paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas e doença cerebrovascular.

O exame clínico com realização de acompanhamento a longo prazo parece ser o melhor método para a confirmação do diagnóstico no decorrer da vida do paciente. A ocorrência de alguns sinais requer uma avaliação mais detalhada para que sejam descartadas outras causas de parkinsonismo. Deve-se atentar para os seguintes:

- Demência precoce e proeminente
- Alucinações precoces
- Sinais simétricos
- Disfunção bulbar precoce
- Disfunção precoce da marcha
- Redução, no primeiro ano, de sintomas
- Dependência de cadeira de rodas nos primeiros cinco anos
- Falência autonômica precoce
- Apneia do sono
- Apraxia
- Membro alienígena (movimentos involuntários no membro afetado)
- Perda sensitiva cortical
- Outros achados no exame neurológico, como síndrome cerebelar, sinais piramidais e distonia precoce
- Ausência de resposta à levodopa

Diagnóstico diferencial

As alterações parkinsonianas podem ser classificadas em quatro tipos: primário ou idiopático, secundário (adquirido, sintomático), heredodegenerativo, degeneração de múltiplos sistemas. Embora a resposta à levodopa sugira a ocorrência de DP, não diferencia definitivamente a DP de outras doenças parkinsonianas, pois muitas formas de parkinsonismo sintomático (pós-encefalítico, induzido por reserpina) e de síndromes

QUADRO 93.1 Sintomas parkinsonianos

Sintomas motores	Sintomas não motores
Tremor, bradicinesia, rigidez, instabilidade postural	Distúrbio cognitivo, bradifrenia
Hipomimia, disartria, disfagia, sialorreia	Depressão, apatia, anedonia, fadiga, outras alterações comportamentais e problemas psiquiátricos
Redução do balanço dos braços, marcha com passos curtos, festinação, dificuldade em levantar da cadeira	Sintomas sensoriais: anosmia, dor, parestesias
Micrografia, lentidão para realizar atividades diárias	Disautonomia (hipotensão ortostática, distúrbio urinário ou vesical, seborreia, alterações na transpiração)
Reflexo glabellar, blefaroespasmos, distonia, escoliose	Distúrbios do sono (alterações do sono REM, sonhos vívidos, sono fragmentado, síndrome das pernas inquietas)

parkinsonianas atípicas respondem à levodopa em seus estágios iniciais (Fig. 93.4).

PARKINSONISMO SECUNDÁRIO

Em casos de parkinsonismo induzido por drogas, as que bloqueiam os receptores de dopamina D2 no estriado (fenotiazinas, butirofenonas) ou depletam dopamina no estriado (reserpina, tetrabenazina) podem induzir um estado parkinsoniano. Em geral, o parkinsonismo apresenta-se de forma simétrica, com evolução mais

branda, e há restabelecimento completo da condição do paciente com a suspensão da droga, mas isso pode demorar algumas semanas ou não ocorrer. A ocorrência de tremor é relativamente incomum, enquanto a bradicinesia em geral é simétrica e a característica neurológica mais evidente. Os sintomas geralmente se desenvolvem em até três meses a partir do início da medicação. O uso de drogas anticolinérgicas pode atenuar os sinais e os sintomas parkinsonianos. A administração de bloqueadores do canal de cálcio com ação antivertiginosa (p. ex., flunarizina) e de neurolépticos (haloperidol) é a mais

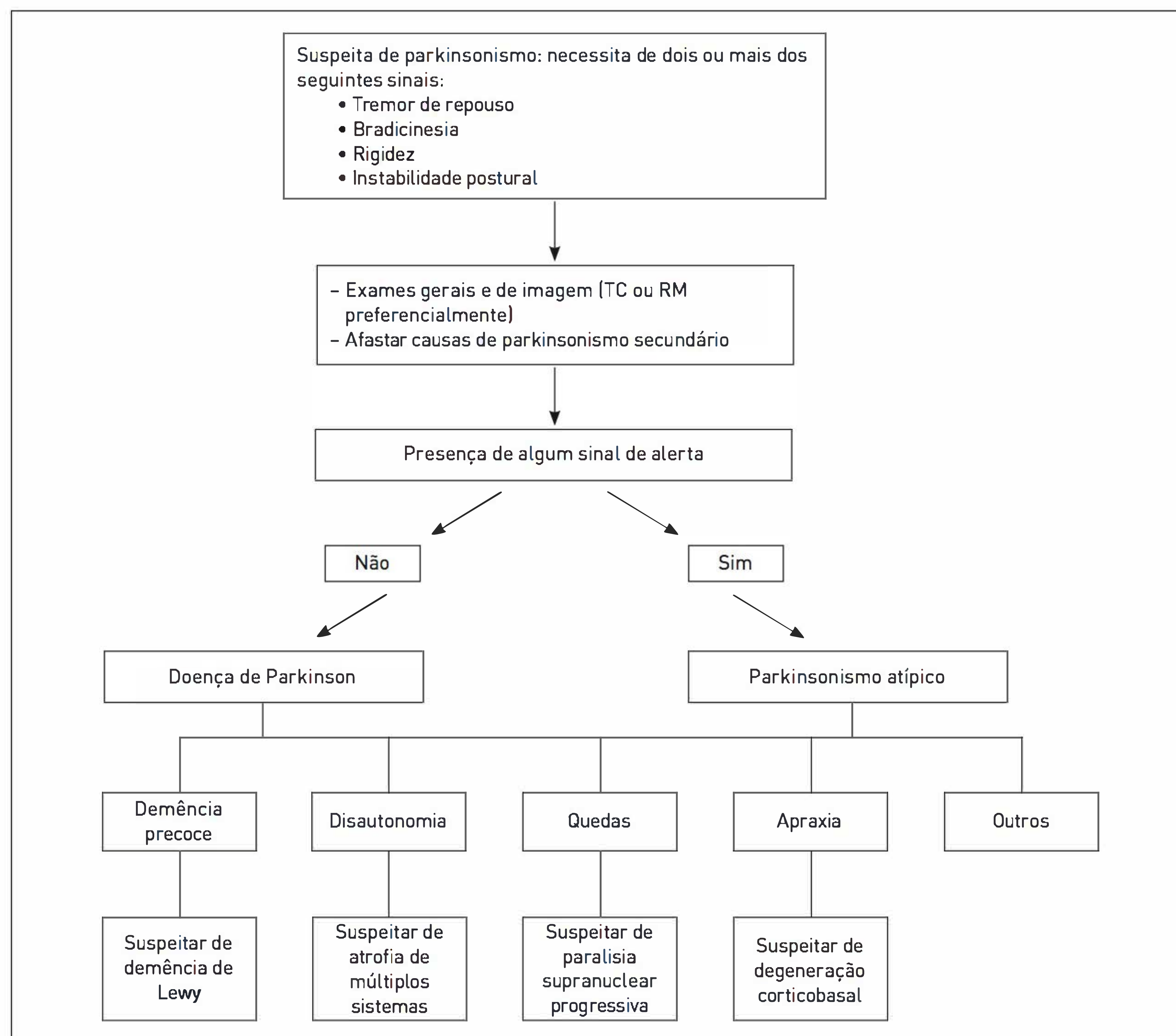


FIGURA 93.4

Abordagem diagnóstica do paciente com parkinsonismo.

Fonte: Adaptada de Maia e Frota.⁴

frequente causadora dessa doença no Brasil. As drogas antipsicóticas atípicas, como a clozapina e a quetiapina, são os antipsicóticos com menor probabilidade de induzir ou agravar o parkinsonismo.

PARKINSONISMO ATÍPICO

■ Demência com corpos de Lewy

Essa é provavelmente a segunda causa mais frequente de demência degenerativa depois da doença de Alzheimer. Clinicamente é definida como uma síndrome demencial progressiva com déficits visuoespaciais e atencionais proeminentes, flutuações na atenção e na cognição, alucinações visuais recorrentes e persistentes, parkinsonismo e sensibilidade a medicações neurolépticas. Não se pode distinguir o parkinsonismo, que se manifesta com tremor, rigidez, bradicinesia e perda dos reflexos posturais, da DP. Os corpos de Lewy são observados no córtex cerebral. Cerca de 40% dos pacientes com DP desenvolvem também um quadro demencial, segundo estudos de base populacionais, porém isso ocorre em fases avançadas, com manifestações motoras existentes há alguns anos.

■ Paralisia supranuclear progressiva (PSP)

A PSP é uma doença degenerativa multissistêmica que pode ser diferenciada da DP de maneira fácil quando os pacientes apresentam as características clínicas típicas de paralisia supranuclear do olhar, incluindo predominantemente o olhar vertical, parkinsonismo, paralisia pseudobulbar e síndrome do lobo frontal. Nos estágios iniciais, a PSP pode ser confundida com a DP em pacientes sem paralisia do olhar ou quando o parkinsonismo domina o quadro clínico.

Em casos de PSP, sintomas axiais (pescoço e tronco) predominam, e a ocorrência de tremor de repouso é incomum. A bradicinesia ocorre de forma simétrica e pode ser grave. Há instabilidade postural e quedas geralmente no primeiro ano da doença. A marcha apresenta base mais ampla e instabilidade. A expressão facial e a inclinação da cabeça para trás, devido à incapacidade de elevar os olhos de forma voluntária, podem evidenciar uma aparência característica que pode ser reconhecida imediatamente. Os homens são afetados duas vezes mais do que as mulheres, e o distúrbio manifesta-se inicialmente entre 45 e 75 anos.

Embora sejam frequentemente esporádicos, casos familiares de PSP foram relatados. Raramente se obtém melhora dos pacientes que realizam o tratamento dopaminérgico, porém aqueles com PSP com sintomas parkinsonianos proeminentes podem responder de maneira favorável à levodopa. O principal achado neuropatológico é a degeneração neuronal com emaranhados neurofi-

brilares de proteína Tau em estruturas subcorticais e do tronco cerebral.

■ Atrofia de múltiplos sistemas (AMS)

Esse tipo de atrofia uma degeneração de múltiplos sistemas esporádica, associada a depósito de alfa-sinucleína no SNC. Ela afeta 10% dos pacientes com parkinsonismo. O espectro patológico integral consiste em perda neuronal e gliose no neoestriado, na substância negra, no globo pálido, no cerebelo, nas olivas inferiores, nos núcleos da base da ponte, nas células do corno intermediolateral, nas células do corno anterior e nos tratos corticoespinais.

A AMS pode apresentar-se como uma forma predominante ou exclusivamente cerebelar (atrofia olivopontocerebelar), parkinsoniana (degeneração nigroestriatal) e outra forma predominantemente autonômica (síndrome de Shy-Drager). Pode ser muito difícil diferenciar a variante parkinsoniana da atrofia de múltiplos sistemas (AMS-P) da DP.

A AMS-P ocorre em indivíduos um pouco mais jovens do que os com DP, mas o pico de incidência continua sendo aos 60 anos. A doença pode ser diagnosticada precisamente apenas se sinais proeminentes de falência autonômica, como impotência ou hipotensão postural, desenvolverem-se de maneira precoce no curso da doença ou se houver uma síndrome cerebelar evidente. Além da disautonomia, outros sinais podem possibilitar a diferenciação entre AMS-P e DP, tais como estridor noturno, curso rápido, quedas e instabilidade precoce, sinais de lesão do trato piramidal, disartria grave e insuficiente ou transitória resposta à levodopa.

Degeneração corticobasal. A degeneração corticobasal é um distúrbio degenerativo raro e não familiar. A apresentação inicial da doença é insidiosa e tipicamente unilateral, com rigidez e distonia acentuadas no braço afetado. São também observados sinais corticais de apraxia, fenômeno do membro alienígena, perda sensorial cortical, mioclonia sensitiva a estímulo e mioclonias corticais reflexas do membro afetado. Em pacientes com essa condição, a fala é hesitante, a marcha é deficiente e ocasionalmente se evidencia um tremor de ação. Sinais de liberação frontal, reflexos tendíneos aumentados e respostas plantares extensoras também podem ser verificados nesses casos.

A causa comum de incapacidade é a apraxia e a incoordenação, e não os déficits extrapiramidais. Pode haver semelhança com PSP, e ambas as condições acumulam a proteína Tau. Os sinais motores raramente respondem à levodopa, e a doença passa a ser bilateral e produzir incapacidade grave em 2 a 7 anos. A ocorrência de oftalmoplegia supranuclear é comum inclusive nos estágios mais avançados da doença.

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com DP pode ser farmacológico, cirúrgico e não farmacológico. O objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir as incapacidades o quanto for possível com a menor dose efetiva de medicação, pois não há tratamento curativo.

■ Tratamento farmacológico

– **Selegilina:** a selegilina é um inibidor da monoaminoxidase B (IMAO-B) que apresenta fraca atividade dopaminérgica. Esse medicamento foi muito utilizado devido ao suposto efeito neuroprotetor, que atualmente está sendo questionado. Os pacientes em fases iniciais geralmente evidenciam resultado satisfatório com essa medicação. Ela apresenta efeito modesto sobre a rigidez e a bradicinesia. Há um novo IMAO-B, rasagilina, que tem sido utilizado como monoterapia inicial para pacientes com DP ou em combinação com levodopa para pacientes com DP mais avançada. Os IMAO-B podem aumentar o risco de neoplasia de pele (melanoma) em pacientes com DP.

– **Amantadina:** esse fármaco apresenta atividade dopaminérgica satisfatória, além da propriedade de reduzir as discinesias quando elas começam a se manifestar. Pode causar alucinações em pacientes em fases mais avançadas da doença, mas, com a redução da dose, há regressão do sintoma.

– **Agonistas dopaminérgicos:** os agonistas dopaminérgicos estimulam diretamente os receptores de dopamina. Foi reduzida a administração da bromocriptina antigamente utilizada pela introdução dos agonistas não ergotamínicos, como o pramipexol e o ropinirol. Estes apresentam atividade dopaminérgica semelhante à da levodopa, porém com maior meia-vida, diminuindo as flutuações, e evidenciam também efeito neuroprotetor.

– **Anticolinérgicos:** o cloridrato de triexifenidil é o mais importante deste grupo. Os anticolinérgicos não são administrados com frequência devido à pouca tolerabilidade e eficácia. Podem ser utilizados por pacientes jovens com tremor incapacitante.

– **Levodopa:** esse fármaco é utilizado como a principal linha de tratamento da DP, evidenciando alto índice de eficácia em sintomas como bradicinesia e tremor. Em geral, a utilização inicial é adiada ao máximo devido a complicações motoras que ocorrem com o uso a longo prazo. É a primeira opção de medicamento para pacientes com DP de início mais tardio. A levodopa deve ser sempre administrada com inibidor da enzima que a de-grade periféricamente (benserazida, carbidopa), a fim de aumentar sua biodisponibilidade no SNC. O tratamento deve ser iniciado com doses pequenas, aumentando-as

de forma progressiva conforme a tolerância do paciente. Ao ajustar a dose de levodopa, deve-se observar a existência de complicações motoras, como as discinesias. Se estas ocorrem logo após a tomada da medicação, podem ser secundárias ao pico de levodopa, evidenciando melhora com a redução da dose; se ocorrem pouco antes da próxima dose, pode-se aumentar a dose, reduzir o intervalo entre as administrações ou, ainda, adicionar um inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT). Os efeitos colaterais principais são náuseas, diarreia e hipotensão postural.

– **Inibidores da COMT:** esses medicamentos potencializam o efeito da levodopa, aumentando a meia-vida desta no SNC e reduzindo as flutuações motoras e as discinesias. A administração do entacapona é mais segura do que a do tolcapona, que, quando utilizado, precisa que seja realizada monitoração das enzimas hepáticas frequentemente.

■ Tratamento não farmacológico

Como tratamento não farmacológico, pode-se realizar fisioterapia, acompanhamento fonoaudiológico e terapia ocupacional.

■ Tratamento cirúrgico

A realização de tratamento por meio de talamotomia ou palidotomia com frequência é útil quando os pacientes não apresentam resultado satisfatório com as medidas farmacológicas ou se desenvolvem reações adversas intoleráveis a medicações antiparkinsonismo. A talamotomia é mais eficaz para o tremor, enquanto a palidotomia, para a hipocinesia.

Atualmente tem sido empregada a técnica de estimulação cerebral profunda de alta frequência por meio do implante de um eletrodo no núcleo ventral intermédio do tálamo, na região subtalâmica ou mesmo no globo pálido. Ao contrário da cirurgia ablativa, a estimulação elétrica com alta frequência não lesiona o tecido. Os principais inconvenientes são o custo e a necessidade de trocar as baterias implantadas a cada dois anos.

TREMOR ESSENCIAL

■ Definição

A primeira etapa para realizar a avaliação de um paciente com tremor é caracterizá-lo (Tab. 93.2).

■ Epidemiologia

A forma mais comum é o tremor de ação, que é uma manifestação de várias doenças, sendo a mais prevalente o

TABELA 93.2 Formas e características dos tremores

Forma	Característica
Tremor fisiológico	Movimento oscilatório rítmico normal das mãos que piora com estresse e fadiga
Tremor de repouso	Ocorre quando o membro está relaxado
Tremor de ação (postural ou acinético)	Ocorre durante a extensão sustentada do braço ou durante movimento voluntário
Tremor de intenção	Ocorre quando o membro se aproxima do alvo; geralmente acompanhado de marcha atáxica, nistagmo ou fala arrastada

tremor essencial (0,4 a 6%; a taxa é maior em indivíduos com mais de 65 anos). Esse tremor, de 4 a 12 Hz, afeta principalmente as mãos, mas também pode comprometer a cabeça, a voz, o tronco e as pernas.

■ Patogênese e etiologia

O tremor de ação parece ocorrer devido à disfunção nos circuitos neuronais que passam do cerebelo ao córtex cerebral através do núcleo intermédio ventral do tálamo. Alguns estudos evidenciaram diminuição das células de Purkinje no córtex cerebelar e corpos de Lewy nos *locus coeruleus*. Parece haver um padrão de herança mendeliana.

■ Diagnóstico

O diagnóstico desse tipo de tremor é essencialmente clínico. Uma história detalhada (idade de início, tipo, taxa de progressão, história familiar, existência de outras anormalidades do movimento ou sinais/sintomas de doenças clínicas) auxilia no diagnóstico diferencial:

- Tremor fisiológico exacerbado (por cafeína, cigarro, lítio, prednisona, levotiroxina, β -adrenérgicos, broncodilatadores, valproato e inibidores seletivos da recaptção da serotonina)
- Doença de Parkinson
- Distonia idiopática de início na vida adulta
- Doença de Wilson

■ Tratamento

O tratamento deve ser realizado apenas por pacientes que apresentem prejuízo funcional em decorrência do tremor. Tanto a administração de propranolol (160 a 320 mg/dia) quanto a de primidona (65 a 1.000 mg/dia) evidencia resultados efetivos. A cirurgia (*deep-brain stimulation* ou

talamotomia) está indicada para os casos graves que não apresentam eficácia com o uso de medicamentos.

DOENÇA DE WILSON

■ Definição

A doença de Wilson (DW), ou degeneração hepatolenticular, é uma doença autossômica recessiva do metabolismo do cobre que resulta em cirrose e neurodegeneração.

■ Epidemiologia

Essa doença ocorre em indivíduos em qualquer região do mundo, sendo mais comum entre 10 e 30 anos e em filhos de pais consanguíneos. Sua prevalência é de 1/100.000 pessoas, manifestando-se igualmente entre os sexos.

■ Patogênese e etiologia

O cobre ingerido na dieta é absorvido pelas células intestinais e armazenado como metalotioneína (uma forma não tóxica). Posteriormente, o cobre entra na corrente sanguínea através de uma proteína transportadora (ATP7A) localizada na membrana do enterócito e liga-se à albumina para chegar ao hepatócito. Dentro dessa célula, o cobre liga-se à metalotioneína através da proteína ATOX1 para armazenamento, e o restante é excretado nos canalículos biliares regulados pela enzima ATP7B. Essa enzima também possibilita a transferência do cobre para apoceruloplasmina a fim de formar a ceruloplasmina (proteína ligada a seis moléculas de cobre). A ceruloplasmina é liberada na corrente sanguínea (carrega 90% do cobre existente no plasma) e age como uma fonte de cobre para os órgãos periféricos, como o cérebro e o rim. A mutação no gene *ATP7B* resulta em redução da conversão de apoceruloplasmina em ceruloplasmina e uma falência na excreção do cobre nos canalículos biliares. O excesso de cobre nos hepatócitos causa lesão mitocondrial, lesão oxidativa celular e saída de cobre para a corrente sanguínea com consequente sobrecarga para os outros órgãos (Fig. 93.5).

■ Sinais e sintomas

A apresentação clínica é variada e depende do acúmulo de cobre nos órgãos afetados, como se verifica a seguir:

Fígado. Em todos os pacientes, o cobre inicialmente se deposita no fígado, ocasionando inflamação aguda ou crônica com desenvolvimento de cirrose. Sintomas decorrentes das alterações hepáticas incluem fadiga, anorexia, perda de peso, fraqueza generalizada, ascite, icterícia e hepatoesplenomegalia.

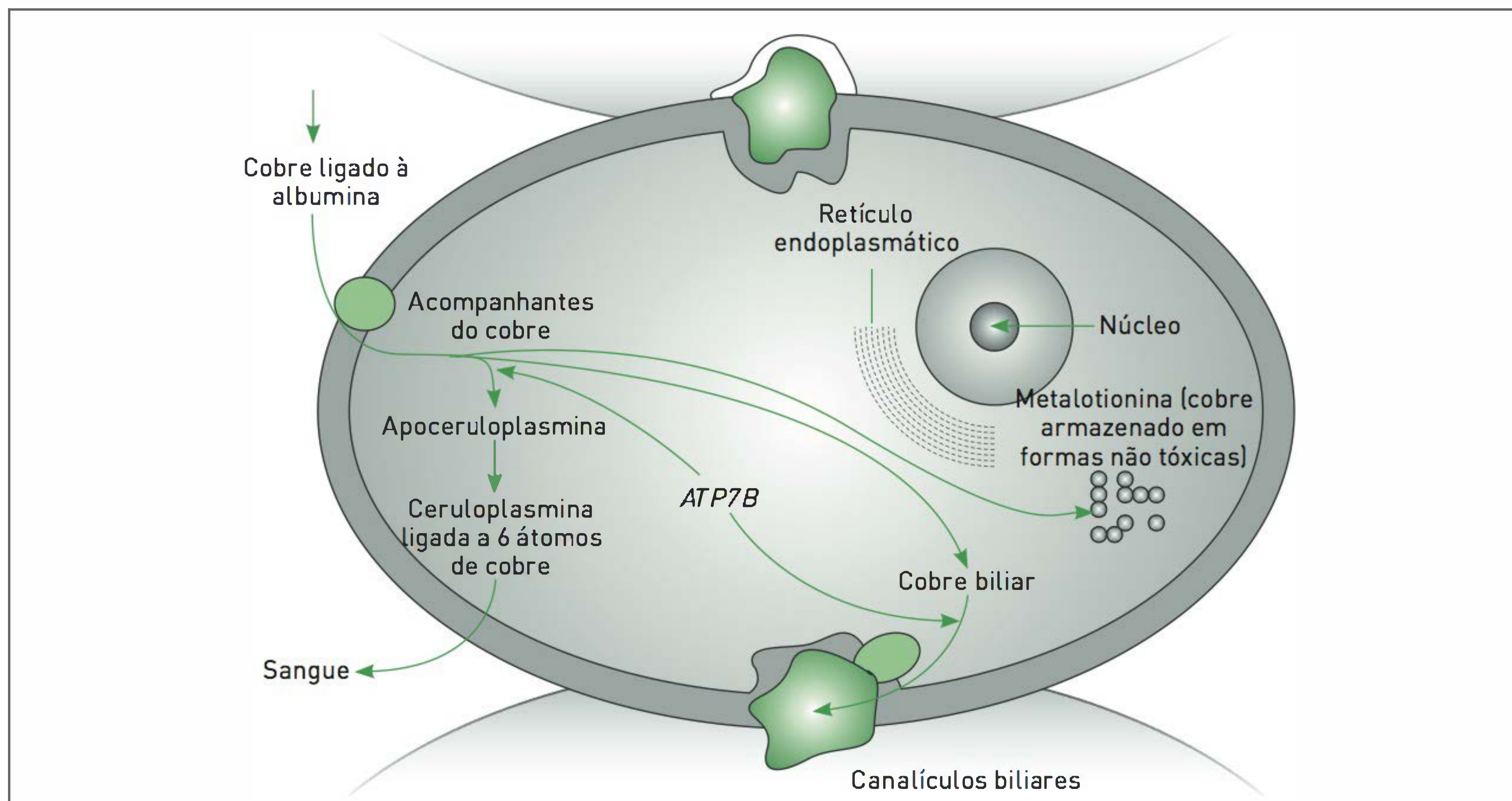


FIGURA 93.5

Representação esquemática do metabolismo do cobre dentro da célula hepática *ATP7B*, gene da Doença de Wilson.
Fonte: Adaptada de Das e Ray.⁵

Cérebro. No cérebro, o acúmulo de cobre causa alterações cognitivas, demência, tremor, distonias, bradicinesia, ataxia, disartria, disfonia e disfagia.

Olhos. O cobre também pode se depositar na córnea, tendo como consequência a formação de um anel de cor marrom-ouro que pode ser observado por meio de exame clínico (Fig. 93.6).

Outros. Alterações psiquiátricas (irritabilidade, agitação, oscilações do humor, ansiedade, histeria, comportamen-

tos bizarros, depressão), osteoarticulares, hematológicas, renais e cardíacas também são observadas.

■ Diagnóstico

O diagnóstico precoce é fundamental, pois as alterações hepáticas ocorrem antes mesmo dos sintomas clínicos. É recomendada investigação em todos os pacientes com lesão hepática sem causa aparente ou com sinais/sintomas extrapiramidais associados a história familiar ou familiares com alteração hepática e neurológica semelhante.

– **Laboratorial:** nível sérico de ceruloplasmina baixo (< 200 mg/dL); alto nível sérico de cobre livre (> 100 µg/dL); cobre urinário de 24 horas alto (> 100 µg).

– Presença de anéis de Kayser-Fleischer (anéis amarelo-ouro ou marrom-esverdeados em torno da córnea dos olhos). As vezes é necessário realizar avaliação por meio da lâmpada de fenda.

– Evidência de nível elevado de cobre no fígado (> 250 µg/g de peso seco) por meio de biópsia.

– **Análise genética:** mutações no gene *ATP7B* (não é uma análise prática, pois mais de 300 mutações já foram identificadas).

– **Imagem:** ressonância magnética (RM) do encéfalo com hiperintensidade T2 nos núcleos da base e no tálamo e no mesencéfalo (aspecto de face de panda

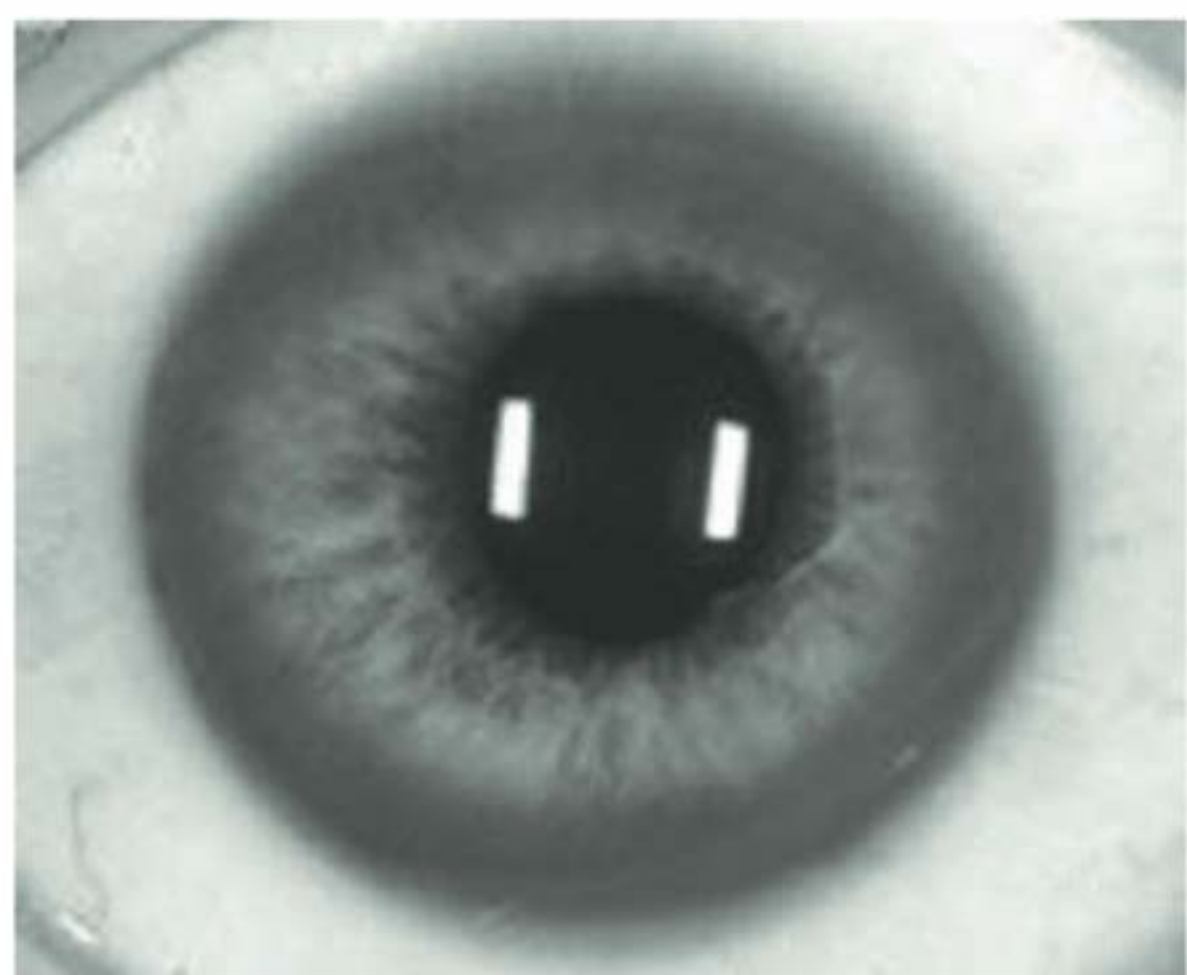


FIGURA 93.6

A liberação aguda de cobre no sangue também causa hemólise.

gigante). RM com espectroscopia evidencia um índice de N-acetilaspártato (NAA): creatina e colina: creatina reduzido (Fig. 93.7A e B).

■ Tratamento

O objetivo principal do tratamento é remover o excesso de cobre do organismo e prevenir seu acúmulo e deposição. A eficácia do tratamento é avaliada por meio dos níveis séricos de cobre livre e sua excreção urinária. A terapia medicamentosa é realizada com agentes queladores do cobre (D-penicilamina), trientina e acetato de zinco (bloqueia a absorção intestinal) e deve ser continuada durante toda a vida. Alguns alimentos que contêm cobre devem ser evitados, tais como cacau, chocolate, fígado, cogumelos, nozes. O tratamento inadequado pode resultar em lesões irreversíveis em órgãos-alvo. Às vezes é necessária a realização de transplante de fígado.

HIDROCEFALIA COM PRESSÃO NORMAL

■ Definição

A hidrocefalia com pressão normal (HPN) é uma síndrome que apresenta diversas manifestações clínicas, neurológicas e fisiológicas. Clinicamente se evidencia a tríade clássica de distúrbio da marcha, demência e incontinência urinária, com pressão do líquido cefalorraquidiano normal e resposta à derivação ventricular.

■ Epidemiologia

A HPN é uma doença relativamente infrequente, mas que tem recebido bastante atenção devido ao caráter de reversibilidade do quadro demencial. A incidência de HPN nos pacientes com demência varia de 1 a 11% dependendo da amostra populacional.

■ Patogênese

Acredita-se que a HPN ocorra devido a um distúrbio da dinâmica do líquido cefalorraquidiano. O líquido cefalorraquidiano geralmente é produzido pelo plexo coroide, que é formado por tecido secretório especializado localizado nos ventrículos laterais. Ele flui do ventrículo lateral e do terceiro ventrículo através do aqueduto cerebral e do quarto ventrículo e sai do sistema ventricular por dois forames localizados lateralmente: Magendie e Luschka. Então, o líquido cefalorraquidiano entra e circula através do espaço subaracnóideo em torno do cérebro e da medula espinal. Finalmente ele é reabsorvido pelas granulações aracnóides para a circulação venosa.

Em casos de hidrocefalia, um obstáculo, situado nos espaços meníngeos da base, impede o líquido cefalorraquidiano de alcançar os locais de reabsorção transependimária, que se estende sobre a substância branca periventricular. O caráter indolente do processo gera um aumento dos ventrículos laterais, com incrementos relativamente pequenos na pressão do líquido cefalorraquidiano.

O registro contínuo da pressão intraventricular evidencia variações intermitentes, deixando de ser normal

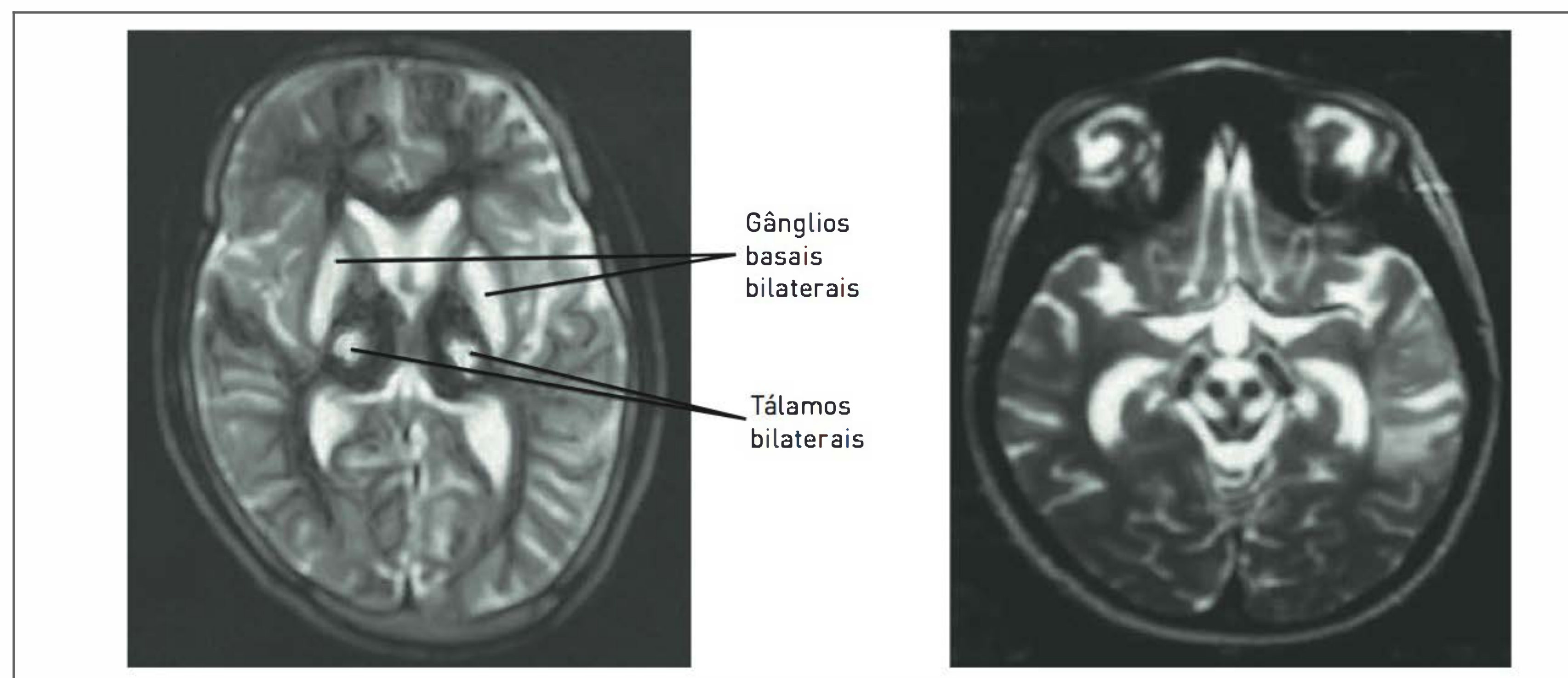


FIGURA 93.7

Ressonância nuclear magnética ponderada em T2 evidenciando: (A) Hiperintensidade de sinal nos núcleos da base e no tálamo. (B) O típico aspecto de “face de panda gigante” no mesencéfalo.

Fonte: Adaptada de Das e Ray.⁵

durante todo o tempo, o que leva a considerar, como designação mais apropriada, hidrocefalia de pressão intermitente. Essas flutuações periódicas poderiam ser responsáveis pela deterioração progressiva do quadro clínico. Muitos autores questionam a utilização do termo demência curável e demência reversível para a síndrome, pois, apesar de haver grande melhora do quadro com o tratamento, quase sempre déficits cognitivos permanecem.

■ Etiologia

Sabe-se de uma causa para essa condição na metade dos casos: hemorragia meníngea, meningite ou intervenção cirúrgica que comprometeu a permeabilidade meníngea. Na outra metade dos casos, ainda não se sabe sobre o caráter do processo que causa a doença.

■ Sinais e sintomas

A HPN caracteriza-se tipicamente pelo desenvolvimento gradual (ao longo de semanas a meses) de alterações de marcha, associado a graus variáveis de declínio intelectual, que progridem para níveis mais avançados de demência e incontinência urinária. A tríade de sintomas não ocorre em todos os casos e não estabelece o diagnóstico da doença.

O distúrbio inicial mais frequente é o da marcha. Geralmente há alentecimento da marcha global com tendência à queda e à perda dos movimentos associados. Os pacientes em geral relatam tontura e desequilíbrio. O distúrbio da marcha assemelha-se ao do de parkinsonismo, com passos curtos, arrastando os pés, perda dos reflexos posturais e, às vezes, congelamento. A ocorrência de tremor é rara.

Os sintomas urinários podem manifestar-se como urgência urinária e incontinência urinária franca. A demência é caracterizada por proeminente perda de memória. Havendo sinais corticais, como afasia ou agnosia, deve-se suspeitar de um diagnóstico alternativo, como demência de Alzheimer e demência vascular. Além dos achados típicos, a sintomatologia clínica pode ocorrer concomitantemente a sinais de síndrome frontal: lentidão psicomotora, indiferença afetiva, desinteresse, perturbações amnésicas ou mesmo desinibição comportamental.

■ Diagnóstico

Há controvérsias quanto ao melhor critério diagnóstico para identificar os pacientes com HPN. Os testes laboratoriais não apresentam muita utilidade para o diagnóstico, mas são utilizados para descartar a ocorrência de outras etiologias.

Exames de imagem

A RM é mais específica do que a tomografia computadorizada (TC), mas uma TC normal possibilita a exclusão do diagnóstico. Os achados na TC e na RM são dilatação ventricular, que frequentemente é simétrica e desproporcional à atrofia cortical, edema periventricular com migração de fluidos através das paredes ventriculares, que pode ser melhor avaliado pela RM.

A cisternografia com radioisótopos, em pacientes com HPN, evidencia um retardo na absorção do líquido cerebrospinal sobre a convexidade. Esse exame apresentou evidências no diagnóstico da síndrome, mas não é mais utilizado devido ao risco de complicações e à imprecisão da prova. Atualmente acredita-se que esse método seja superado pela RM, que possibilita também a mensuração da dinâmica do líquido cerebrospinal.

Punção lombar

O teste de drenagem denominado *tap test* é considerado positivo quando há melhora clínica após a drenagem de 40 a 50 mL de líquido cerebrospinal, porém pode apresentar resultado falso-negativo. Há uma tendência atual de se considerar apenas quando o resultado do teste for positivo, isto é, se for negativo, não contraindica a cirurgia. A repetição do teste em geral não apresenta resultados muito precisos. A pressão do líquido cerebrospinal é frequentemente superior à normal, e as concentrações de proteína, glicose e a citometria do líquido cerebrospinal são normais.

■ Tratamento e prognóstico

A derivação do líquido cerebrospinal é o método-padrão de tratamento. A derivação ventriculoperitoneal é a melhor forma de tratamento, mas não está isenta de complicações, tais como hematoma subdural ou higroma e infecções. Entre as complicações a longo prazo, estão as infecções (8%), a oclusão da ponta do cateter no ventrículo (5%), a drenagem insuficiente (3%) e a drenagem excessiva (3%) e o deslocamento do cateter (2%).

DISCINESIA TARDIA

■ Definição

As discinesia tardia (DT) caracteriza-se por movimentos involuntários, não intencionais e repetitivos da língua, dos lábios, da face, do tronco e das extremidades que ocorrem em pacientes que utilizaram cronicamente antagonistas dopaminérgicos. Esses movimentos geralmente não se manifestam durante o sono.

■ Epidemiologia

A DT afeta, pelo menos, 20% dos indivíduos que utilizam neurolépticos, com taxas de incidência para novos casos

de aproximadamente 3 a 5% ao ano. Essa incidência parece ocorrer de maneira cumulativa e chegar a 30% em idosos expostos ao uso crônico de neurolépticos.

■ Etiologia

Além das drogas neurolépticas, outros fatores que têm sido relacionados ao aparecimento e ao prognóstico da discinesia tardia são idade, sexo feminino, comorbidade psiquiátrica, existência de outros distúrbios extrapiramidais na fase aguda do tratamento com neurolépticos e diabetes.

■ Patogênese

A patogênese da DT ainda não está totalmente esclarecida. Existem teorias que defendem a hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos estriatais, e outras que defendem a existência de anormalidades estruturais envolvendo os neurônios gabaérgicos. Nenhum achado patológico é específico para DT.

■ Diagnóstico

Não existe um teste específico para identificar um paciente com DT, e o diagnóstico baseia-se na história detalhada e na observação clínica.

■ Tratamento

O melhor tratamento para pacientes com DT parece ser a prevenção, seja reduzindo a dose da medicação envolvida ou trocando-a (escolher antipsicóticos atípicos). A tetrabenzina, medicação que reduz o nível de dopamina, tem sido utilizada para atenuar alguns sintomas, assim como o pramipexol (agonista dopaminérgico), os benzodiazepínicos e os antagonistas adrenérgicos.

Mesmo com a suspensão do medicamento, os sintomas podem permanecer.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Se o diagrama apresentado na Figura 93.3 for aplicado ao caso em questão, pode-se definir que o paciente evidencia uma alteração do movimento inicialmente restrita a um tremor. A partir de uma avaliação mais detalhada, verifica-se que, além do tremor de repouso, assimétrico a Hz, o paciente também apresenta bradicinesia, hipocinesia e rigidez, ou seja, uma síndrome parkinsoniana.

É iniciado tratamento com levodopa (250 mg) e carbidopa (25 mg), 1 ou 2 comprimidos, três vezes ao dia, em períodos distantes das refeições, com resposta parcial. O aumento da dose para cinco vezes ao dia evidencia melhora significativa.

Os exames complementares com resultados negativos para outras doenças que cursam com parkinsonismo, associados à resposta clínica do paciente à levodopa, confirmam o diagnóstico de doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

1. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2000;62(1):63-88.
2. Aminoff MJ, Greenberg D, Simon RR. *Clinical neurology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
3. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(1):29-37.
4. Maia FM, Frota NA. Doença de Parkinson [Internet]. Porto Alegre: MedicinaNET; 2008 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1217/doenca_de_parkinson.htm. Acesso restrito.
5. Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(9):482-93.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Brooks DJ. Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72 Suppl 1:I10-I16.
- Celik M, Barkut IK, Oncel C, Forta H. Involuntary movements associated with vitamin B12 deficiency. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(1):55-7.
- Colosimo C, Suppa A, Fabbrini G, Bologna M, Berardelli A. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 1:15-21.
- Czosnyka M, Richards HK, Czosnyka Z. Normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2004;101(6):1083-4.
- Fahn S, Przedborski S. Parkinsonismo. In: Rowland LP, organizador. *Merri: tratado de neurologia*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 769-90.
- Jankovic J, Lang AE. Movement disorders: diagnosis and assessment. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 293-322.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
- Kumar S. Vitamin B12 deficiency presenting with an acute reversible extrapyramidal syndrome. *Neurol India*. 2004;52(4):507-9.
- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18(5):467-86.
- Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:173-87.
- Louis ED. Essential tremor. *N Engl J Med*. 2001;345(12):887-91.

Mattei TA, Aguiar PH, Mattei JÁ. Tendências atuais no diagnóstico e terapêutica da hidrocefalia de pressão normal. *J Bras Neurocirurg*. 2005;16(1):20-4.

Melo P. Hidrocefalia de pressão normal. In: Melo-Souza SE, editor. *Tratamento das doenças neurológicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 316-7.

Patten J. *Diagnóstico diferencial em Neurologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.

Pourmand R. *Practicing neurology: what you need to know, what you need to do*. 2nd ed. Totowa: Humana; 2008. p. 137-44.

Prockop LD. Hidrocefalia. In: Rowland LP, organizador. *Merrit: tratado de neurologia*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 325- 32.

Pujari S, Kharkar S, Metellus P. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1282-6.

Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's: principles of neurology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

Shyambabu C, Sinha S, Taly AB, Vijayan J, Kovoov JM. Serum vitamin B12 deficiency and hyperhomocystinemia: a reversible cause of acute

chorea, cerebellar ataxia in an adult with cerebral ischemia. *J Neurol Sci*. 2008;273(1-2):152-4.

Soares-Weiser K, Fernandez HH. Tardive dyskinesia. *Semin Neurol*. 2007; 27(2):159-69

Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):968-75.

Tarkowski E, Tullberg M, Fredman P, Wikkelsö C. Normal pressure hydrocephalus triggers intrathecal production of TNF-alpha. *Neurobiol Aging*. 2003;24(5):707-14.

Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):75-86.

Toyama C. Hidrocefalia In: Leite CC, Amaro Jr E, Lucato LT. *Neuroradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 384-401.

Tsakanikas D, Relkin N. Normal pressure hydrocephalus *Semin Neurol*. 2007;27(1):58-65.

AVC isquêmico e hemorrágico

Alexandre Maulaz
Francisco Tellechea Rotta

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 62 anos, negro, apresentou, às 9 horas e 30 minutos, diminuição de força no hemicorpo direito e dificuldade para falar. Chegou à emergência às 10h30min, e o exame físico evidenciou pressão arterial de 170/100 mmHg, sopro carotídeo esquerdo +2/+6, ausculta cardíaca com ritmo regular. A partir do exame neurológico, verificaram-se hemiparesia direita de predomínio braquiofacial e afasia predominantemente expressiva (escore NIHSS: 12). Os antecedentes médicos foram hipertensão arterial não tratada, tabagismo, dislipidemia, obesidade e sedentarismo. Os resultados dos exames laboratoriais evidenciaram: glicose de 147 mg/dL, hemograma normal (incluindo plaquetas), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) de 38 s (referência de 35 s), tempo de protrombina (TP) 80% (INR: 1,12). Por meio da tomografia computadorizada (TC) de crânio, realizada às 11h10min, não foi observada lesão cerebral aguda (Fig. 94.1).

DEFINIÇÃO

A definição de AVC classicamente utilizada é a da Organização Mundial de Saúde (OMS), de 1992: *síndrome clínica caracterizada por sintomas/sinais neurológicos focais de rápida evolução, com duração de mais de 24 horas ou que levem à morte sem outra causa aparente que não a vascular*. Como é possível perceber, essa definição é anacrônica, porque não considera os avanços tecnológicos dos últimos anos, principalmente em neuroimagem – TC ou ressonância magnética (RM). Os exames de neuroimagem são fundamentais para que se possa diferenciar AVC isquêmico e hemorrágico. Assim, atualmente, considera-se essa definição acrescida de um exame de imagem (TC ou RM) para descartar a ocorrência de outras doenças não vasculares (p. ex., crise epiléptica, esclerose múltipla, enxaqueca com aura, etc.) e tentar classificar o AVC em isquêmico ou hemorrágico. Essa conceituação, com base em um exame radiológico complementar, foi recentemente adotada para definir um tipo de isquemia cerebral: o ataque isquêmico transitório (AIT). A definição antiga de AIT segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1992 era: *síndrome clínica caracterizada por perda aguda da função cerebral focal, com sintomas que duram menos de 24 horas,*

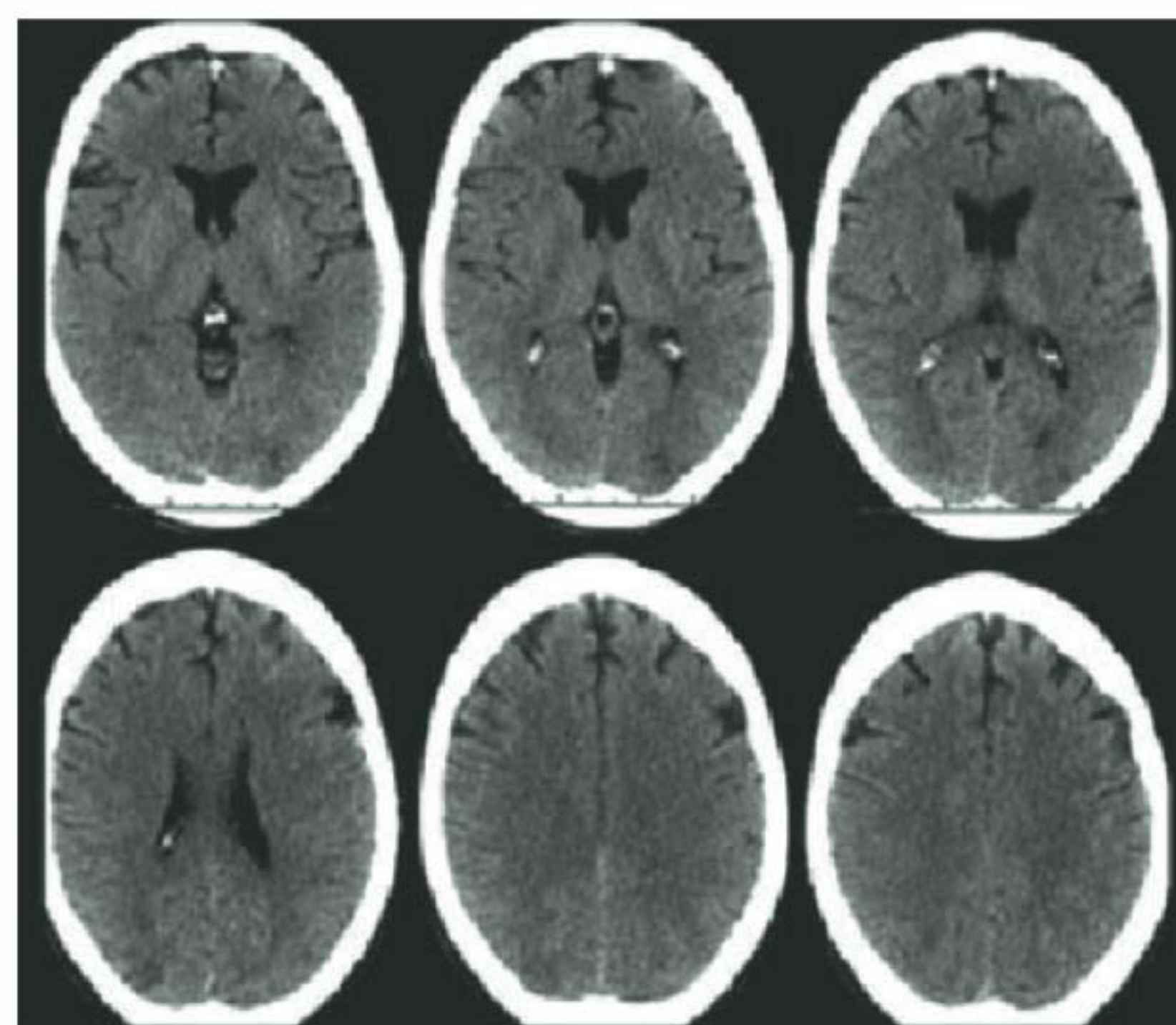


FIGURA 94.1
Tomografia computadorizada de crânio.

e de origem vascular. Atualmente, o AIT é uma *síndrome clínica caracterizada por perda aguda da função cerebral focal ou retiniana, com sintomas que duram menos de 1 hora*. Se o paciente apresentar sintomas que durem entre 1 e 24 horas é necessária a realização de um exame de imagem. *A identificação da lesão isquêmica em qualquer desses exames, compatível com os sintomas do paciente, mesmo com desaparecimento da sintomatologia em menos de 24 horas, estabelece essa condição como AVC isquêmico*. Não havendo esse exame, adota-se uma nova definição: *síndrome neurovascular aguda*.¹

O AVC hemorrágico pode ser definido pelo critério da OMS, mas novamente se deve acrescentar a existência de sangramento na TC ou na RM na região cerebral compatível com a síndrome clínica.

Existe um tipo especial de hemorragia intracraniana que é a hemorragia subaracnóidea (HSA), a qual consiste na existência de sangramento no espaço subaracnóideo. A principal causa desse tipo de hemorragia é a ruptura de um aneurisma cerebral.

EPIDEMIOLOGIA

O AVC é uma das doenças que mais causam mortes no Brasil e no mundo, ocasionando cerca de 10% do total de

mortes no mundo, com aproximadamente 6 milhões de óbitos, concentrados principalmente em países pobres.

O Brasil apresenta a segunda maior taxa de letalidade por AVC no mundo, sendo essa a principal causa de morte para os brasileiros (Fig. 94.2). No Brasil, em torno de 40% das mortes ocorrem por doença cardiovascular, predominando a mortalidade por AVC em relação à mortalidade por doença coronariana. São cerca de 100 mil vítimas por ano.² Além das mortes, o AVC pode causar sequelas graves que afetam em torno de 50% dos sobreviventes. Ressalta-se também que parte considerável das mortes por AVC, no Brasil, ocorrem em indivíduos em uma faixa etária precoce – com menos de 65 anos de idade, ocasionando um prejuízo econômico muito grande por morte ou incapacitação de uma pessoa produtiva.

Nas principais áreas metropolitanas do país, a mortalidade por doença isquêmica coronariana somente ultrapassa a mortalidade por doença cerebrovascular nas cidades de Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre. A frequência dos tipos de AVC varia conforme a metodologia do estudo. Os principais fatores que influenciam essa heterogeneidade são a população estudada, o delineamento do estudo e a localidade. De uma maneira geral, é possível afirmar que a frequência do AVC isquêmico é de 80%, do hemorrágico, de 15%, e da HSA, de 5%.

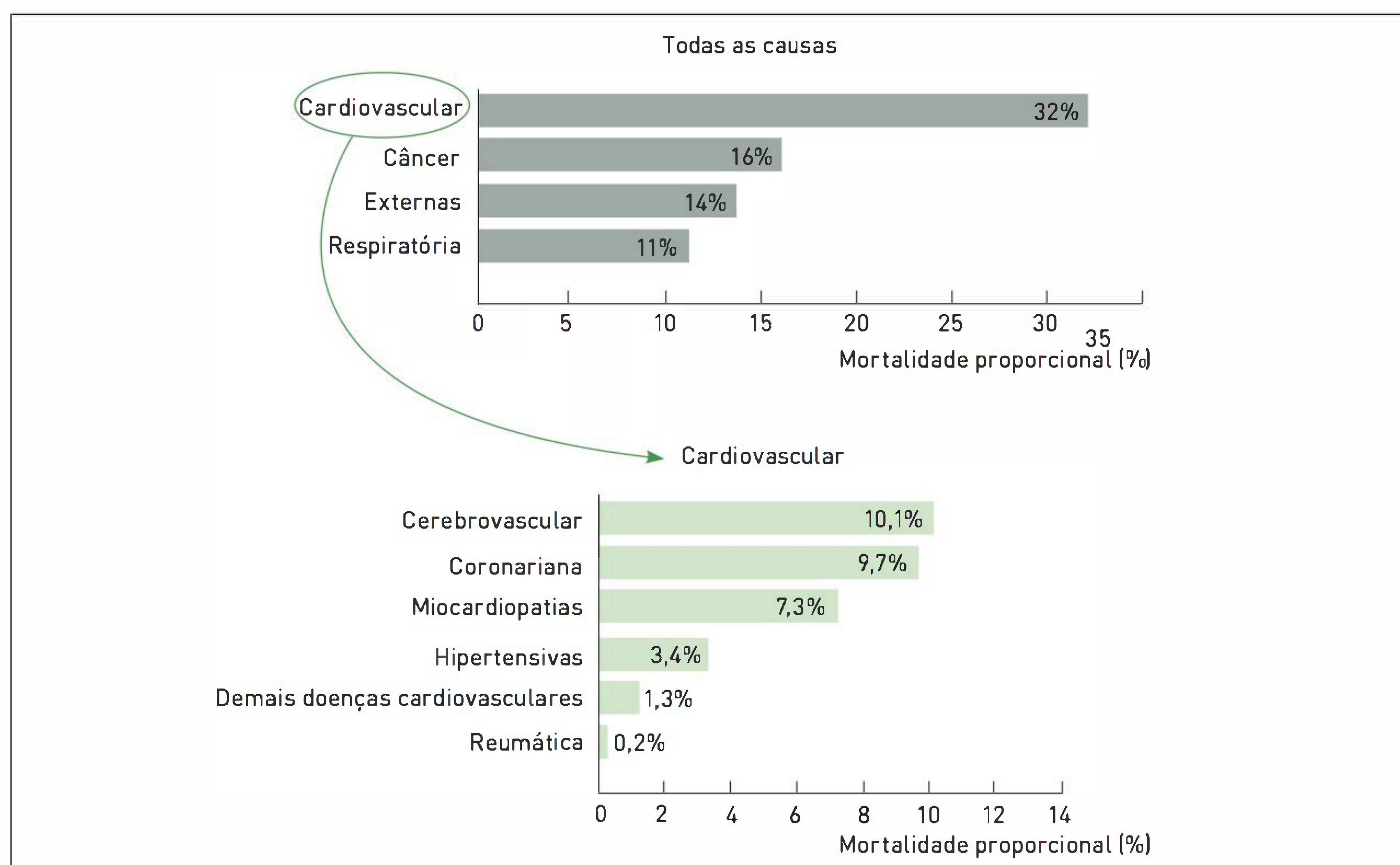


FIGURA 94.2

Mortalidade no Brasil em 2004.

Fonte: Adaptada de DATASUS.²

PATOGÊNESE

Os mecanismos patogênicos envolvidos na etiologia do AVC isquêmico podem ser classificados da seguinte maneira:

– **Infarto lacunar:** são áreas de isquemia pequena, variando entre 1 e 20 mm de tamanho. As localizações mais comuns desse tipo de AVC são o putame e o globo pálido, seguidos por ponte, tálamo, núcleo caudado, cápsula interna e coroa radiada (Fig. 94.3). Essa lesão nunca é encontrada no córtex cerebral e cerebelar. Os mecanismos desses tipo de isquemia podem ser oclusão *in situ* de um pequeno vaso, oclusão por um êmbolo originário de um sítio distante e fatores hemodinâmicos. Entre os citados, o primeiro é o mais importante. A oclusão *in situ* pode ocorrer por um espessamento da parede arteriolar e um consequente estreitamento da luz arterial, processo conhecido como lipo-hialinose. Essa alteração patológica é característica da hipertensão arterial sistêmica. Além desse mecanismo, a oclusão pode ocorrer por microateromas no próprio vaso ou na sua origem (ateroma juncional).

– **Aterotrombótico:** as isquemias aterotrombóticas são características das artérias de maiores calibres, ocorrendo principalmente nas artérias carótidas internas, mas outras artérias de grande e médio porte podem ser afetadas, tais como: arco aórtico, artérias vertebrais, artéria basilar e as três artérias cerebrais principais (anterior, média e posterior). Essas artérias são acometidas pelo processo de aterosclerose, processo equivalente da doença isquêmica coronariana. A isquemia pode apresentar três etiologias: oclusão completa

do vaso sem haver circulação arterial a partir do ponto de oclusão, hipoperfusão no território distal com uma estenose grave e embolia arterio-arterial em placas instáveis ou moles. A principal característica é a capacidade de fragmentação e a consequente embolização (Fig. 94.4).

– **Cardioembólico:** nesse grupo, a árvore arterial não apresenta alterações. As artérias cerebrais recebem êmbolos originários do coração. Entre as principais causas cardiológicas desse tipo de isquemia cerebral, é possível citar a fibrilação arterial, a miocardiopatia dilatada, o infarto agudo do miocárdio recente, a doença do nó sinusal, o trombo no átrio ou no ventrículo esquerdo, a endocardite infecciosa, a endocardite trombótica não infecciosa e a válvula metálica.

– **Outras causas incomuns de infarto cerebral:** dissecação de vasos cervicais, vasculites, trombofilias, doenças mitocondriais, etc. Devido à rara ocorrência dessas doenças, a fisiopatogenia e o tratamento delas não são abordados.

É muito importante que se identifique o mecanismo fisiopatológico do infarto cerebral para a escolha do tratamento adequado, tanto da fase aguda como da prevenção secundária.

O AVC hemorrágico ocorre principalmente devido a rupturas de pequenos vasos penetrantes (pressão arteriolar ou capilar) em pacientes hipertensos crônicos entre 40 a 55 anos, causando uma elevação da pressão intracraniana durante minutos ou até horas. Esse tipo de hemorragia é observado principalmente nos núcleos da base, no tálamo, no cerebelo e na ponte. Outro mecanismo de hemorragia cerebral é a angiopatia amiloide. Essa doença afeta geralmente pequenas artérias corticais e das leptomeninges dos lobos occipitais e parietais de pessoas idosas com declínio cognitivo. Nos pacientes com essa doença, como acontece nos neurônios em casos de doença

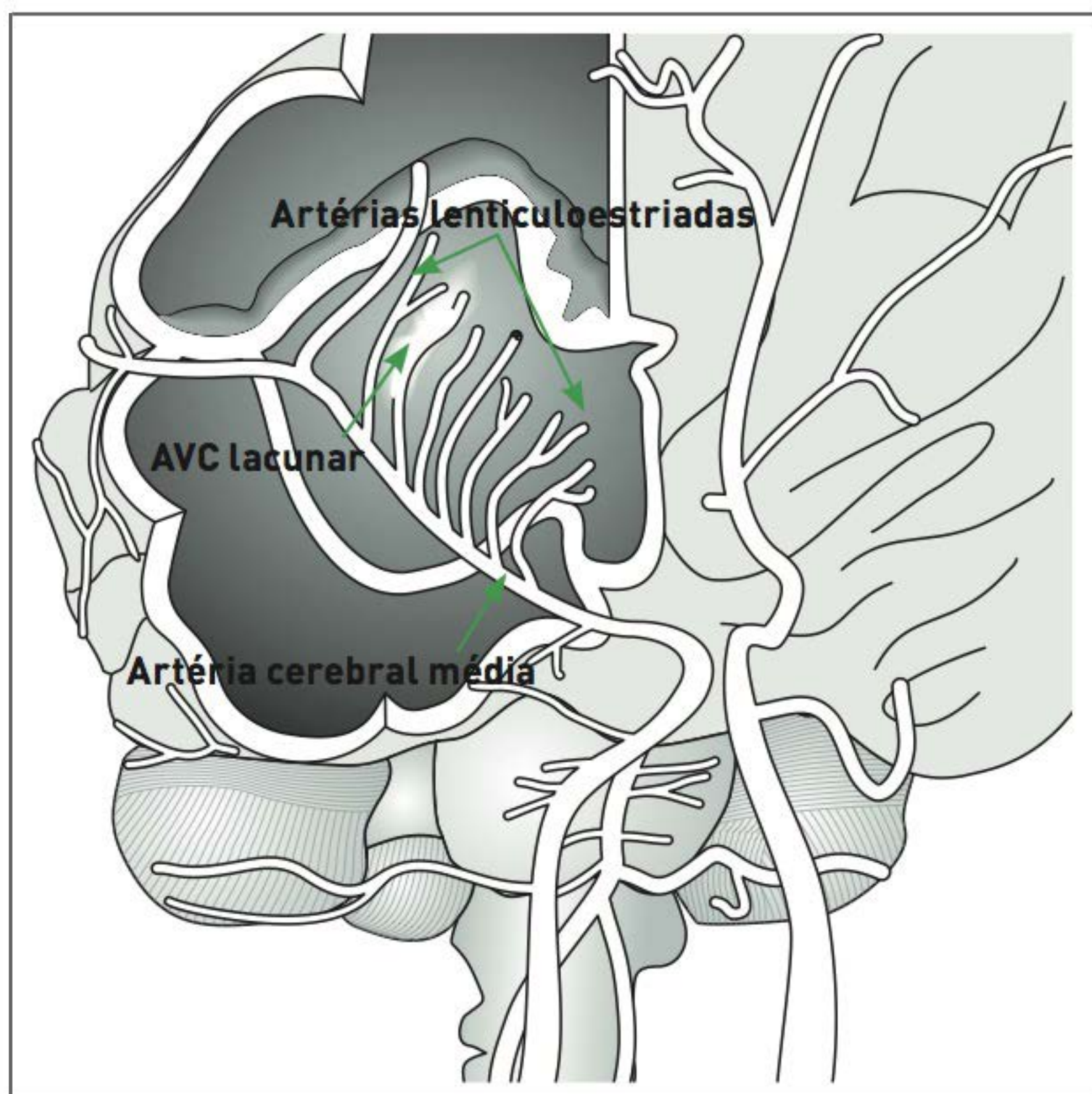


FIGURA 94.3

Localização mais comuns de infarto lacunar.

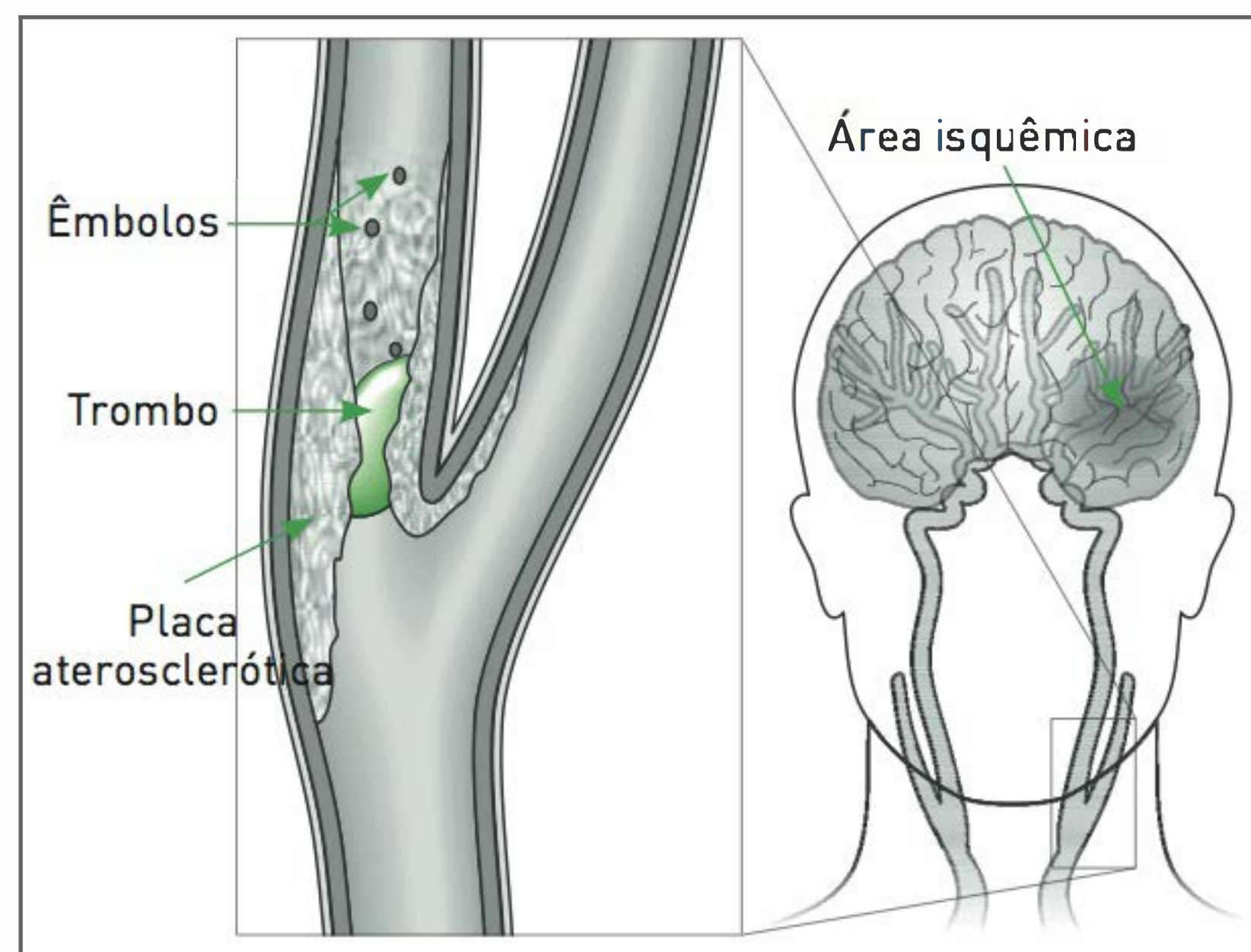


FIGURA 94.4

A embolização é a principal característica do aterotrombótico.

de Alzheimer, ocorre uma deposição de material amiloide na parede vascular, com subsequente fragilização arterial. Outras causas de AVC hemorrágico são uso de drogas e ocorrência de discrasia sanguínea e trauma.

A HSA não traumática é desencadeada principalmente por ruptura de aneurisma cerebral. Outras causas menos frequentes são ruptura de malformação arteriovenosa, vasculites e drogas (p. ex., anticoagulantes, anfetaminas, cocaína, etc.).

SINAIS E SINTOMAS

A sintomatologia do AVC depende principalmente de sua localização.

■ Tronco cerebral ou cerebelo

– Nível de consciência:

- Oscila entre vigília até o coma
- Confusão e agitação incomuns
- Sem declínio cognitivo

– Déficit motor:

- Hemiparesia ou tetraparesia
- Síndrome alternada ou cruzada: paresia ipsilateral da face, língua, palato e faringe associada à hemiparesia contralateral dos membros
- Hiper-reflexia uni ou bilateral
- Sinal de Babinski uni ou bilateral
- Disartria
- Disfagia
- Ataxia ipsilateral
- Marcha atáxica

– Déficit sensitivo:

- Diminuição uni ou bilateral da sensibilidade na face ou nos membros
- Alteração dissociada da sensibilidade, com modificação da sensibilidade termoalgésica e vibratória
- Dor facial ou parestesias apendiculares
- Diminuição da sensibilidade corneana (diminuição do reflexo corneopalpebral)

– Alteração da movimentação ocular:

- Neuropatia isolada, principalmente do III nervo
- Paresia do olhar conjugado
- Oftalmoplegia internuclear
- Nistagmo patológico

– Síndrome de Horner

– Vertigem, náusea, vômitos

■ Hemisfério esquerdo (dominante)

- Hemiparesia direita com envolvimento variável da face, do membro superior e inferior
- Hipostesia direita
- Astereognosia
- Agrafestesia
- Hemianopsia homônima direita
- Afasia (expressiva e compreensiva)
- Alexia
- Agrafia
- Acalculia
- Apraxia dos membros esquerdos

■ Hemisfério direito (não dominante)

- Hemiparesia esquerda com envolvimento variável da face, do membro superior e inferior
- Hipostesia esquerda
- Hemianopsia homônima esquerda
- Negligência visuoespacial do lado esquerdo
- Anosognosia

A HSA evidencia uma apresentação mais típica. Seu principal sintoma é o aparecimento de cefaleia abrupta, grave, muitas vezes relatada pelo paciente como *a pior cefaleia* já sentida. Ela ocorre geralmente concomitantemente a alteração da consciência, náuseas, fotofobia, fonofobia e rigidez de nuca. Os déficits focais são sutis, como paralisia do III nervo craniano ou hemiparesia leve.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AVC tem como base a apresentação aguda de um dos sintomas anteriormente descritos, em especial em pacientes com fatores de risco para doença vascular. O diagnóstico é complementado com exame de neuroimagem. Os exames atuais de neuroimagem utilizados com essa finalidade são a TC e a RM.

A vantagem da TC é a rapidez da realização, o custo inferior ao da RM e a possibilidade de ser realizada em pacientes que necessitam de monitoramento intensivo dos parâmetros cardiovasculares. A hemorragia intraparenquimatosa é facilmente identificada. A principal desvantagem é a impossibilidade de visualizar isquemias nas primeiras 24 horas, além de não evidenciar isquemias pequenas e as localizadas no tronco cerebral.

Com a RM é possível identificar uma isquemia cerebral, incluindo os infartos pequenos, a partir de 20 minutos após o estabelecimento dos sintomas. Em relação à hemorragia cerebral aguda, apresenta sensibilidade e especificidade idênticas às da TC. A RM tem como desvan-

tagem o fato de ser um exame mais oneroso, demorado e não poder ser realizado em alguns pacientes (portadores de implante metálico ou eletrônico).

A HSA pode não ser identificada por meio da TC, principalmente se a hemorragia não for aguda (sensibilidade de até 7% nas primeiras 24 horas). A RM é mais sensível para identificação de sangramento meníngeo. Quando esses exames apresentarem resultados negativos, recomenda-se a realização de uma punção lombar. Havendo HSA, é necessário um exame dos vasos cerebrais para identificar o tipo de lesão arterial. Atualmente, há métodos não invasivos, como a angio-TC e a angio-RM. A arteriografia cerebral é realizada apenas em casos em que os exames anteriores não possibilitam conclusão diagnóstica.

TRATAMENTO

■ AVC isquêmico

O tratamento inicial pode ser focado nos seguintes aspectos:

– Manejo dos parâmetros fisiológicos:

- Controle da pressão arterial (Quadro 94.1): devido a uma alteração local dos mecanismos de vasorregulação induzidos pelo dano isquêmico ao endotélio, a pressão de perfusão cerebral na região do AVC está diretamente dependente da pressão arterial média. Assim, deve-se evitar uma hipotensão sistêmica com a finalidade de aumentar o dano hipóxico. Recomenda-se o uso de anti-hipertensivos somente se a PA for de mais de 220/120 mmHg, objetivando uma redução de 15 a 25% nas primeiras 24 horas.³ Em situações clínicas especiais, como em casos de insuficiência renal aguda, dissecção aórtica, insuficiência cardíaca grave ou hipertensão maligna, considera-se diminuição da pressão arterial antes dos limites anteriormente citados. Em casos de pacientes hipertensos e de uso anterior de anti-hipertensivos, existe uma evidência moderada de que o resultado da administração dessas medicações, 24 horas após o AVC, seja relativamente seguro³. Os pacientes que podem realizar trombólise têm um controle específico da PA.
- Controle da glicemia: a hiperglicemia, assim como outras doenças agudas, parece estar associada a um pior prognóstico neurológico. Recomenda-se o uso de insulina regularmente quando a glicemia estiver acima de 180 mg/dL.³
- Controle da temperatura corporal: a hipertermia, em modelos experimentais, evidenciou ser um fator de aumento da progressão da isquemia cerebral. Indica-se o uso de antitérmico quando a temperatura corporal estiver acima de 37,8°C, com paracetamol e uso de compressas frias na regiões axilar e inguinal³. Deve-se

QUADRO 94.1 Abordagem da pressão arterial em pacientes com AVC isquêmico

Pacientes que não podem realizar trombólise

- PAS < 220 ou PAD < 120 → observar, exceto se houver lesão em órgão-alvo.
- PAS > 220 ou PAD 121-140 → esmolol 500 µg/kg, IV, ataque + 50-300 µg/kg/min em bomba de infusão ou enalapril 0,625 mg, IV, ataque; 1,25-5 mg, IV, 6/6 h.
- PAS > 220 → nitroprussiato de sódio 0,5 µg/kg/min.

Pacientes candidatos a trombólise

- PAS > 185 ou PAD > 110 → esmolol 500 µg/kg, IV; se PAS não for < 185 e PAD < 110, não iniciar a infusão do rt-PA. 120 → observar, exceto se houver lesão em órgão-alvo.

evitar a administração de dipirona intravenosa devido ao risco de hipotensão.

- Manutenção da PaO₂: manutenção de vias aéreas e suporte ventilatório são recomendações para pacientes com AVC agudo e diminuição do nível de consciência ou que apresentem disfunção bulbar com comprometimento das vias aéreas. Os pacientes com SatO₂ de inferior a 92% devem receber 2 a 4 L/min³ de oxigênio suplementar por cateter nasal.

– Trombólise:

- Na avaliação inicial, tenta-se estabelecer o horário do início dos sintomas, comorbidades e medicações em uso. Em seguida, realiza-se um exame neurológico resumido, aplicando a escala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Quadro 94.2). O paciente tem seus parâmetros fisiológicos monitorados e manejados conforme descrição no item anterior. Deve-se solicitar os seguintes exames laboratoriais: plaquetas, TTPa e TP e encaminhar o paciente rapidamente para o setor de neuroimagem. A realização de TC ou RM deve ser a critério do neurologista de acordo com as características de cada caso e da disponibilidade e experiência dos especialistas do serviço de neurorradiologia. Os pacientes com AVC isquêmico agudo devem ser tratados com terapia de recanalização fibrinolítica se preenchidos os critérios de inclusão (Quadro 94.3).

O trombolítico aprovado para a isquemia cerebral aguda é o ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), na dose de 0,9 mg/kg (dose máxima de 90 mg), sendo 10% em bólus, por 1 minuto, e o restante da dose em 60 minutos.

Em casos de indivíduos que podem realizar terapia trombolítica, a pressão arterial deve receber um tratamento diferenciado (Quadro 94.1). O limite superior da PA é de 185/110. Se não for obtido nível tensional inferior, o paciente não deve mais realizar essa terapia.

QUADRO 94.2 National Institute of Health Stroke Scale

- 1.a. **Vigília:** 0: normal; 1: sonolência; 2: estupor; 3: coma (somente reflexos)
- 1.b. **Mês? Idade?:** 0: 2 corretas; 1: 1 correta/entubação/di-sartria grave; 2: 2 incorretas/coma/afasia
- 1.c. **Fechar olhos/fechar mão:** 0: 2 corretas; 1: 1 correta; 2: 2 incorretas
- 2. **Movimento ocular:** 0: normal; 1: desvio olhar não para-lítico/paresia NC; 2: desvio total
- 3. **Campo visual:** 0: normal; 1: quadrantanopsia; extinção; 2: hemianopsia; 3: cegueira/coma
- 4. **Paralisia facial:** 0: normal; 1: leve; 2: grave; 3: completa paralisia/bilateral/coma
- 5.a. **Força MSE – 10”:** 0: sem queda; 1: leve; 2: queda sobre o leito; 3: não vence gravidade; 4: plegia/coma; NT: fusão/ amputação.
- 5.b. **Força MSD:** idem
- 6.a. **Força MIE – 5”:** 0: sem queda; 1: leve; 2: queda sobre o leito; 3: não vence gravidade; 4: plegia/coma NT: fusão/ amputação.
- 6.b. **Força MID:** idem
- 7. **Ataxia:** 0: ausente/plegia/não colaborativo; 1: 1 mem-bro; 2: 2 membros; NT: amputação/fusão
- 8. **Sensibilidade:** 0: normal; 1: leve-moderada hipoestesia; 2: grave-total anestesia/bilateral/coma
- 9. **Linguagem:** (descrever figuras/ler texto) 0: normal; 1: afasia leve-moderada; 2: afasia grave; 3: mutismo/ coma/afasia global. (se TOT: testar escritura)
- 10. **Disartria:** 0: ausente; 1: leve-moderada; 2: grave/anar-tria/mutismo. NT: TOT
- 11. **Negligência:** 0: ausente; 1: unimodal; 2: plurimodal/ coma

MIE, membro inferior esquerdo; MID, membro inferior direito; NT, não testável; TOT, tubo orotraqueal.

– **Antitrombóticos:** os pacientes com isquemia ce-rebral aguda que não forem candidatos a trombólise devem utilizar antiagregante plaquetário o mais rápido possível. A única medicação dessa classe que foi estudada na fase aguda e que apresentou resultados positivos foi o ácido acetilsalicílico (AAS), em uma dose que varia de 100 a 300 mg.^{4,5} A ticlopidina e o clopidogrel são medicamentos alternativos para os indivíduos em que o uso de AAS seja contraindicado, mas a segurança dessa administração na fase aguda ainda precisa ser avaliada. O uso de anticoagulação com heparina, em doses plenas, enoxaparina ou varfarina não é recomendado para casos de fase aguda da isquemia cerebral devido à inexistência de benefícios e ao risco de sangramentos comprovados em ensaios clínicos.

– **Estatinas:** a utilização de estatinas em modelos experimentais tem sugerido um efeito neuroprotetor dessa classe de medicamentos, independentemente do efeito hipocolesterolêmico. Acredita-se que as estatinas apresentem uma ação antiapoptótica. Entretanto, esse efeito ainda não foi comprovado em ensaios clínicos.

QUADRO 94.3 Critérios para trombólise

Critérios lise endovenosa (EV)

Tempo ≤ 4,5 h entre o início dos sintomas e o tratamento
Idade > 18 anos (sinal de alerta para risco de sangramento: > 80 anos)
NIHSS > 4. Considerar trombólise com NIH < se afasia (risco de sangramento em > 22)
mRankin prévio < 4 (ver Quadro 94.4)

Critérios de exclusão (EV)

Resolução do déficit
Início dos sintomas desconhecido
Crise epilética como sintoma inicial
Coma no momento da lise
Encefalopatia hipóxica
Antecedente de hemorragia cerebral
Suspeita HSA
AVC ou TCE < 3 meses
Hemor. digestiva/hematúria < 21 dias
Cirurgia maior < 14 dias
Punção arterial local não compressível < 7 dias
IAM < 3 meses
Endocardite bacteriana
Hepatopatia grave/varizes esofagianas
PAS > 185 e PAD > 110 apesar dos anti-hipertensivos
Glicemia < 50 ou > 400
Plaquetopenia < 100.000
INR > 1,5 e TTPa anormal
Gravidez/puerpério ou comorbidade grave
TC com hipodensidade > 1/3 território da artéria cerebral média

TCE, traumatismo crânio-encefálico.

QUADRO 94.4 Escala de Rankin modificada

Escala de mRankin (0-6)

- 0 = **sem sintomas**
- 1 = **sem significativa incapacidade** a despeito dos sintomas; capaz de realizar todas as atividades do dia a dia
- 2 = **leve incapacidade:** incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas capaz de resolver suas questões sem ajuda
- 3 = **moderada incapacidade:** requer alguma ajuda (p. ex., vestuário), mas capaz de caminhar sem ajuda
- 4 = **incapacidade moderadamente grave:** incapaz de caminhar e higienizar-se sem ajuda
- 5 = **incapacidade grave:** restrito ao leito, incontinente, requer cuidado de enfermagem constante
- 6 = **morte**

Recomenda-se o uso dessa classe de medicamentos o mais precocemente possível em pacientes com LDL de mais de 100 mg/dL.

– **Neuroprotetor:** apesar de haver diversos medica-mentos com resultados satisfatórios em estudos experi-mentais, nenhum deles evidenciou efeito neuroprotetor

quando testados em ensaios randomizados de fase III. Dessa forma, não existe nenhum fármaco com essa propriedade para ser administrado na fase aguda de uma isquemia cerebral até o momento.

■ AVC hemorrágico

Em casos de hemorragia cerebral, procura-se também controlar os parâmetros fisiológicos nos mesmos níveis dos da isquemia, exceto a PA. Acredita-se, atualmente, que a hipertensão arterial pode estar associada a um crescimento do hematoma cerebral. Um estudo apontou que o controle rígido da PA (PAS até 140 mmHg) proporcionou uma diminuição no crescimento do hematoma quando comparado ao de pacientes em que a PAS máxima foi de 180 mmHg, e esse controle da PA não aumentou o número de eventos adversos.⁶

A terapia hemostática não foi benéfica no manejo de hemorragias cerebrais espontâneas. A utilização do fator VII recombinante, aprovado para tratamento de hemorragia em pacientes hemofílicos, não evidenciou resultados animadores nos pacientes com AVC hemorrágico devido a um aumento dos fenômenos tromboembólicos.

A realização de cirurgia para drenagem do hematoma intraparenquimatoso sempre foi muito questionada devido aos resultados conflitantes da literatura. Mais recentemente, um estudo controlado realizado com mais de 1.000 pacientes, que comparou tratamento cirúrgico nas primeiras 24 horas com o manejo conservador para hemorragia supratentorial, concluiu que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.⁷ O único subgrupo que apresentou um melhor prognóstico, quando submetido à drenagem cirúrgica, foi o de sangramento superficial. É importante ressaltar que os pacientes somente foram randomizados quando houve dúvida do pesquisador sobre os benefícios do melhor tratamento no caso selecionado.

Os pacientes com AVC hemorrágico secundário à alteração da coagulação devem ser tratados com a correção da hemostasia por meio da transfusão de hemoderivados.

■ Hemorragia subaracnóidea

Uma das preocupações mais importantes em caso de HSA é evitar o ressangramento. O paciente deve ser transferido para unidade de cuidados intensivos, de forma a realizar repouso absoluto, e utilizar laxativos e analgésicos. Recomenda-se o uso de nimopidina, 60 mg, de 4 em 4 horas, a fim de evitar o vasospasmo. Apesar de não existir estudos controlados sobre o benefício da hidantalização nesse grupo de pacientes, ela pode ser considerada como profilaxia de crises epiléticas, as quais causam risco de

ressangramento. O manejo da PA é bastante controverso, pois não existem estudos controlados adequadamente que informem qual nível de PA está associado a um risco de ressangramento. A conduta recomendada, nessa situação, é manter o paciente normotenso ou pouco hipertenso, tolerando uma PAS de até 150 mmHg. Nessa situação, deve-se sempre equilibrar o risco de ressangramento, isquemia cerebral e manutenção da pressão de perfusão cerebral. Havendo vasospasmo sintomático, tolera-se uma hipertensão de até 160 mmHg. A medida terapêutica definitiva é a realização, o mais precocemente possível, da oclusão do aneurisma cerebral por meio da colocação de um clipe cirúrgico ou de embolização do aneurisma pela técnica endovascular.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão, com vários fatores de risco para doença vascular, apresentou estabelecimento abrupto de um déficit neurológico compatível com uma síndrome da artéria cerebral média esquerda. A informação sobre o início dos sintomas, nesse caso bem preciso, foi extremamente importante para definir se o paciente pode realizar ou não a terapia trombolítica.

A realização do exame físico e a aplicação da NIHSS permitiu evidenciar uma lesão extensa no hemisfério esquerdo e também uma provável etiologia aterotrombótica em decorrência de uma placa ateromatosa na artéria carótida interna esquerda.

A PA não contraindicou o tratamento com rt-PA. Uma amostra de sangue foi obtida, e o paciente foi imediatamente encaminhado para o setor de neuroimagem. O neurologista, pela rapidez na execução do exame, optou por realizar TC. A inexistência de sangramento ou de outra lesão, juntamente com a apresentação e o tipo de sintomas desse paciente, conduz a um diagnóstico de AVC isquêmico, não sendo necessária a realização de uma RM. No retorno do paciente, os exames laboratoriais confirmaram a inexistência de alterações na coagulação.

Para esse paciente, foi administrada a dose de ataque do rt-PA às 11 horas e 40 minutos (140 minutos após o início dos sintomas), e a infusão terminou às 12 horas e 40 minutos. Seis horas mais tarde, houve uma nítida melhora da força no hemicorpo direito e uma diminuição da afasia (NIHSS: 6). No dia seguinte, o exame neurológico evidenciou uma paresia facial central direita leve, uma discreta paresia do membro superior direito e uma afasia leve (NIHSS: 4). A angio-TC confirmou uma estenose grave (80%) na porção cervical da carótida interna esquerda.

O paciente foi submetido a uma endarterectomia carotídea 10 dias após o estabelecimento do AVC. Rece-

beu alta cinco dias após a cirurgia, apresentando apenas uma paresia facial supranuclear discreta e mínima afasia expressiva (NIHSS: 2 e mRankin: 1).

REFERÊNCIAS

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
2. DATASUS: Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: MS; c2008 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/>.
3. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American

Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655-711.

4. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9066):1641-9.
5. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.
6. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):391-9.
7. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-97.

Doenças neuromusculares

Daniele Fricke
Francisco Tellechea Rotta

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 64 anos, destro, que exerce a profissão de relojoeiro, há três meses percebeu que estava com dificuldade para segurar objetos com a mão direita. A esposa também observou alteração na fala e engasgos frequentes, além de emagrecimento. O paciente afirmou não ter queixas sensitivas ou apresentar alterações esfincterianas. A partir do exame físico, foram verificados atrofia significativa na musculatura interóssea, tenar e hipotenar bilateral, fasciculações, reflexos tendinosos aumentados nos membros superiores e inferiores, sinal de Babinski e atrofia e fasciculações na língua (Fig. 95.1 A, B e C). O exame de eletroneuromiografia evidenciou disfunção dos motoneurônios inferiores e superiores. Na ressonância magnética nuclear constatou-se intensa hiperintensidade do trato piramidal na sequência axial T1. O paciente faleceu em um ano por insuficiência respiratória.

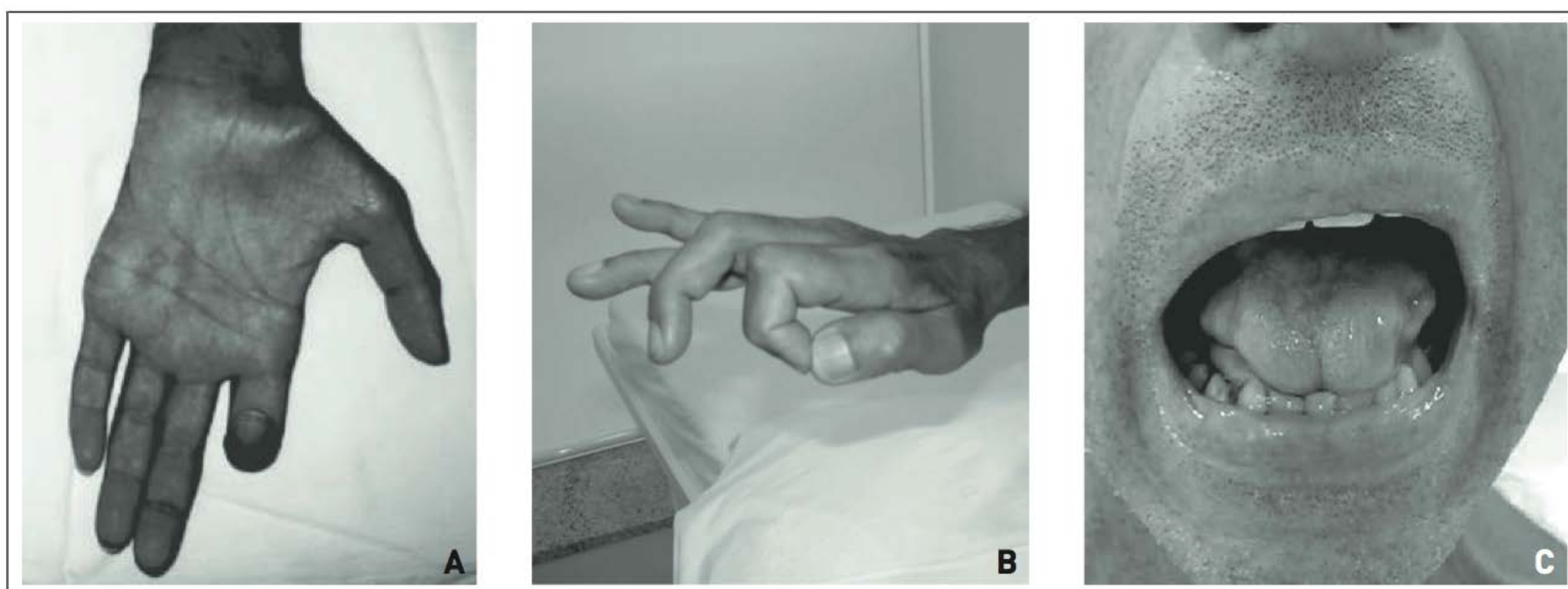


FIGURA 95.1

Atrofia da musculatura tenar (A), hipotenar (B) e da língua (C).

INTRODUÇÃO

As doenças neuromusculares compreendem um grupo de doenças que direta (via distúrbio intrínseco do músculo) ou indiretamente (via distúrbio do neurônio motor, seus

prolongamentos ou da junção neuromuscular) afetam a função muscular (Fig. 95.2).

O diagnóstico é estabelecido basicamente por meio da história e do exame físico. Algumas informações são importantes para que o nível da lesão seja definido e para

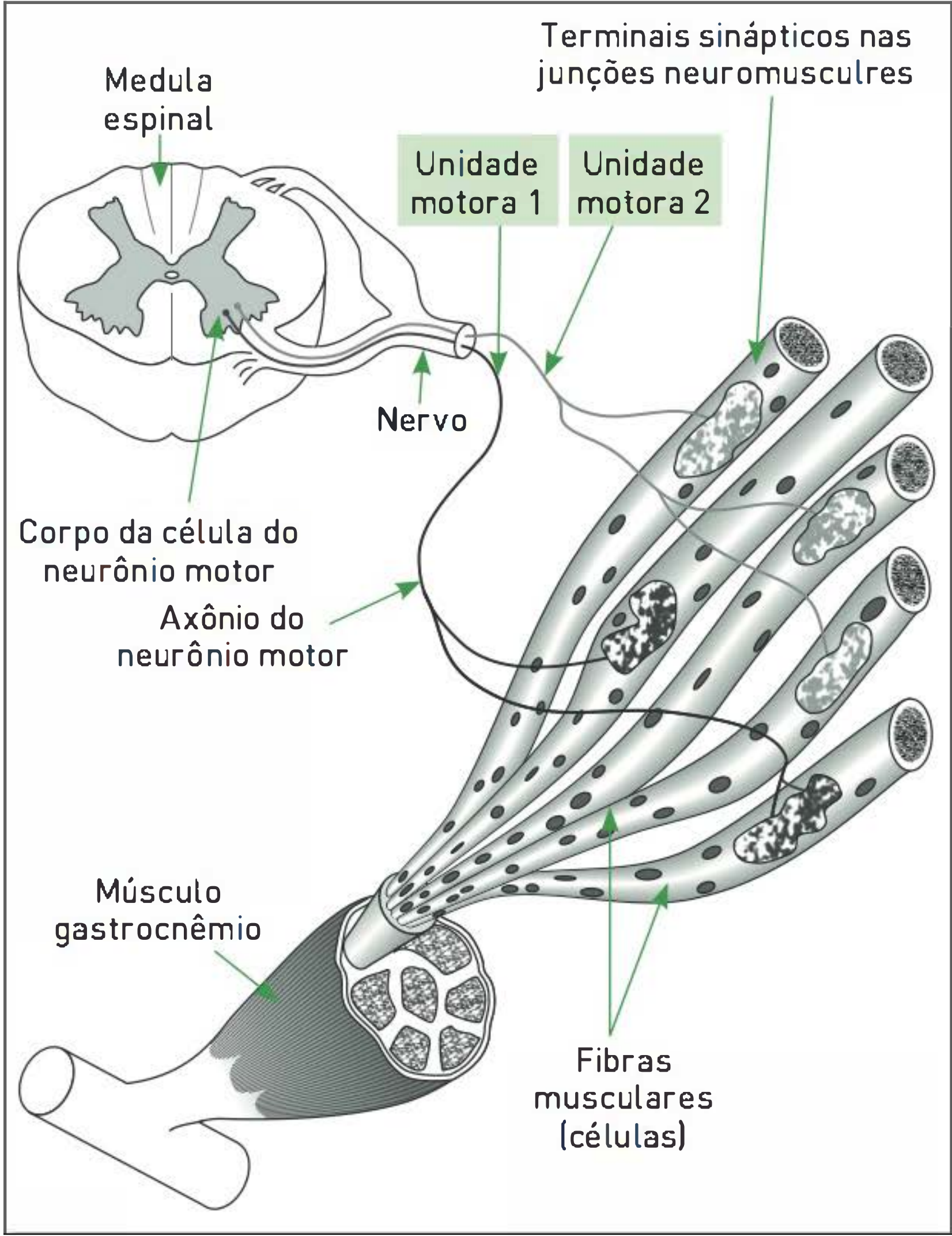


FIGURA 95.2
Via neurológica e muscular nas doenças neuromusculares.

que seja realizada diferenciação entre as diversas doenças neuromusculares existentes (Tab. 95.1 e Quadro 95.1). A rapidez com que a doença progride (aguda, subaguda ou crônica), o padrão de acometimento dos sintomas (proximal, distal, face), a história familiar (forma hereditária ou adquirida) e os fatores desencadeantes também auxiliam na abordagem desses pacientes.

QUADRO 95.1 Atividades musculares anormais

- Clônus: contração repetitiva unidirecional de um grupo muscular.
- Fasciculações: contração e relaxamento muscular involuntário pequeno e localizado, visível sob a pele, que ocorre devido a descargas espontâneas de um grupo de fibras musculares.
- Fibrilações: contração e relaxamento muscular involuntário de uma única fibra muscular.
- Miotonia: relaxamento muscular retardado geralmente desencadeado pela percussão. Há piora com o frio e melhora com a realização de exercícios.
- Mioquímia: fasciculações ondulatórias repetitivas.

DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR

■ Esclerose lateral amiotrófica

Definição

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa do sistema motor com comprometimento dos neurônios do corno anterior da medula e dos neurônios motores do córtex cerebral. Caracteriza-se pela combinação de sinais do neurônio motor superior e inferior.

Etiologia

A etiologia dessa doença é complexa e multifatorial. Geralmente é esporádica, mas pode ser familiar (5 a 10%) com herança autossômica dominante (gene que codifica a enzima superóxido-dismutase [SOD1]). Relaciona-se com a existência de algum fator genético, e a sua expressão clínica está relacionada com a exposição desse indivíduo, marcado geneticamente, a algum fator, ou fatores, que são desencadeadores do processo de degeneração do motoneurônio (p. ex., processo inflamatório, envelhecimento, vírus, exposição a agentes tóxicos, etc.).

TABELA 95.1 Aspectos clínicos das doenças neuromusculares

	Neurônio motor	Nervo periférico	Junção neuromuscular	Músculo
Fraqueza	Assimétrica	Simétrica distal	Olhos, face, proximal	Simétrica, membros > face
Tônus	↑ ou ↓	Normal ou ↓	Normal	Normal
Atrofia	Intensa, precoce	Moderada	Nenhuma	Leve inicialmente e intensa mais tarde
Alteração sensitiva	Nenhuma	Sim	Nenhuma	Nenhuma
Achados típicos	Fasciculações, câibras	Alterações sensitivas e motoras	Flutuação diurna	Fraqueza, dor eventual
Reflexos	↑ ou ↓	Perda precoce	Normal	Diminuídos se houver fraqueza intensa

Epidemiologia

A incidência da ELA é rara, ocorrendo cerca de 2 casos para 100.000 pessoas/ano. Indivíduos do sexo masculino são mais afetados do que os do feminino em uma proporção de 2:1, e os brancos são mais acometidos do que os negros. A idade média de início é 50 anos, e a forma esporádica compreende mais de 90% dos casos. Entre os pacientes com a doença, 50% sobrevivem por três anos, e 28%, por mais de cinco anos.

Patogênese

Ao realizar exame macroscópico, nota-se um afinamento das raízes anteriores da medula. Por meio desse exame, torna-se evidente a perda neuronal no córtex motor, nos núcleos dos nervos cranianos e no corno anterior da medula, bem como a redução das fibras dos feixes corticobulbares e corticoespinais. É interessante que não haja evidência de processo inflamatório nas estruturas envolvidas.

Sinais e sintomas

Quando o paciente apresenta sinais proeminentes de envolvimento do neurônio motor superior e inferior nos dois membros e nos músculos bulbares (25% dos pacientes apresentam disartria, disfagia), sem comprometimento sensitivo, autonômico e visual, o diagnóstico clínico é evidente, e o diferencial é restrito.

Entretanto, o desafio encontra-se nos pacientes em estágio inicial da doença, que podem ter diferentes formas de apresentação clínica, dependendo do sítio acometido, alargando o diagnóstico diferencial (Tab. 95.2).

Diagnóstico

Até o momento, não há marcador biológico específico para pacientes com ELA, e o diagnóstico está baseado na história, no exame físico e em alguns achados de exames complementares, como os seguintes:

- Eletroneuromiografia: comprometimento do neurônio motor em regiões clinicamente comprometidas e não comprometidas; denervação e reinervação (fasciculações, fibrilações, polifásicos com amplitude aumentada de unidades motoras) e velocidade de condução normal inicialmente.

Aspectos clínicos típicos de pacientes com esclerose lateral amiotrófica

Essa doença é caracterizada por fraqueza, sem comprometimento cognitivo, sensorial ou autonômico, e uma combinação de sinais dos neurônios motor superior (fraqueza, aumento do tônus, espasticidade, hiper-reflexia, cutâneo plantar em extensão, atrofia) e inferior (fraqueza, hipotonia, ausência de reflexos, atrofia e fasciculações).

TABELA 95.2 Critérios para diagnóstico diferencial de esclerose lateral amiotrófica

Diagnóstico diferencial	Exames
Atrofia muscular progressiva	
Miopatia inflamatória	CK
Miopatia distal	CK, biópsia
Distrofia miotônica	Expansão CGC
Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2	Genética
PIDC	LCS, ENMG
Mononeurite múltipla	Glicose, VSG, FAN
Polirradiculopatia infecciosa	Lyme, HIV
Neuropatia motora tóxica	Metal pesado
Deficiência de hexosaminidase	Hexosaminidase
Neuropatia motora multifocal	Anti-GM1, ENMG
Neoplasias (linfoma)	Mielograma
Síndrome pós-pólio	
Siringomielia	RM de coluna
Neurofibromatose central	RM de crânio
Esclerose lateral primária	
Esclerose múltipla	RM de crânio
Paraparesia espástica familiar	
Mielopatia espondilótica	RM de coluna
Paraparesia espástica pelo HTLV-1	HTLV-1
Deficiência de vitamina B ₁₂	B ₁₂
Mielopatia hipertireoide	TSH
Mielopatia hiperparatireoide	PTH, P, Ca
Encefalomiopatia paraneoplásica	Anti-hu
Paralisia bulbar progressiva	
Miopatia inflamatória	CK, biópsia
Miastenia grave	Anti-RACH
Síndrome de Lambert-Eaton	ENMG
Siringobulbia	RM de crânio
Tumor de forame magno	RM de crânio
Esclerose múltipla	RM de crânio
Neuronopatia bulboespinal	Expansão CAG
Esclerose lateral amiotrófica	
Mielopatia espondilótica	RM de coluna
Distúrbios vasculares	RM de crânio

CK, creatinoquinase; LCS, líquido cerebrospinal; Anti-GM1, anticorpo antigengliosídeo; HTLV-1, vírus linfotrópico humano de célula T; Anti-hu, anticorpo anti-hu; Anti-Rach, anticorpo anti-receptor de acetilcolina; VSG, velocidade de sedimentação globular; FAN, fator antinuclear.

Fonte: Adaptada de Oliveira e Pereira.¹

- Exames de neuroimagem: devem ser realizados a fim de descartar doenças que possam mimetizar a ELA.
- Exames laboratoriais: devem ser realizados para descartar outras doenças ELA-like.

Tratamento

Para o tratamento de pacientes com ELA, utiliza-se riluzol (Rilutek®), 50 mg, duas vezes ao dia, administrado em períodos distantes das refeições. Esse medicamento diminui a progressão da doença.

Como suporte, pode-se realizar gastrostomia, ventilação não invasiva, controle da saliva, fisioterapia, fono-terapia e utilizar antiespasmódicos.

DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS

As doenças dos nervos periféricos formam um conjunto de síndromes clínicas que afetam nervos periféricos sensitivos, motores e/ou autonômicos. Apesar das diversas etiologias dessas doenças, as respostas a uma lesão são limitadas: axonopatias, neuronopatias ou mielinopatias. Na abordagem diagnóstica, a primeira etapa é determinar, por meio da história e exame físico, se o paciente apresenta uma neuropatia periférica (ver Quadro 95.2).

Determinada a existência de neuropatia, deve-se caracterizar a síndrome, levando em consideração alguns parâmetros, desde a rapidez com que se estabelece até a distribuição e o padrão dos achados clínicos. Dessa forma, pode-se limitar as possibilidades diagnósticas e planejar os exames complementares (ver Figura 95.3).

Rapidez de estabelecimento: aguda: horas até um mês; subaguda: um a dois meses; crônica: mais de dois meses.

Tipo de fibra nervosa envolvida: motora, sensitiva, autonômica ou mista.

Tamanho da fibra nervosa envolvida: grossa (fibras motoras, propriocepção e vibração), fina (dor, temperatura e sintomas autonômicos) ou mista.

QUADRO 95.2 Sinais clínicos que sugerem neuropatia periférica

- Fraqueza
- Hipotonia
- Hiporreflexia
- Alterações de sensibilidade
- Ataxia sensitiva e tremor
- Alterações tróficas e deformidades
- Alterações autonômicas

Distribuição: proximal, distal, difusa.

Padrão: mononeuropatia, polineuropatia ou mononeuropatia múltipla.

Patologia: axonal, desmielinizante ou mista.

Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneurite desmielinizante idiopática aguda [PDIA])

Definição

A síndrome de Guillain-Barré é uma doença desmielinizante que afeta os nervos periféricos, potencialmente grave, podendo resultar em falência respiratória aguda mesmo nos pacientes nos quais não há fraqueza dos membros.

Etiologia

Entre os pacientes com essa doença, 25% apresentam infecção prévia por *Campylobacter jejuni*, realizaram vacina, submeteram-se à cirurgia uma a três semanas antes do início dos sintomas, ou são mulheres grávidas.

Sinais e sintomas

Os pacientes com síndrome de Guillain-Barré apresentam fraqueza simétrica ascendente e rapidamente progressiva. Os reflexos tendinosos profundos ficam diminuídos ou podem inexistir. Podem ocorrer também diplegia facial (aspecto de máscara, ausência mímica facial), disfagia e dificuldade respiratória.

Diagnóstico

O diagnóstico dessa condição é clínico e confirmado por achados em exames complementares, tais como os seguintes:

- Líquido cerebrospinal: proteína elevada depois de cinco a seis dias, celularidade normal.
- Laboratorial: *Campylobacter*, HIV, CMV, FAN, FR, hepatites, GM1 E GQ1b anticorpos.
- ENMG: bloqueio de condução, latência aumentada, diminuição da onda F.
- Biópsia: desmielinização focal (somente se houver dúvida quanto ao diagnóstico).
- Respiratório: capacidade vital forçada três vezes ao dia.

A síndrome de Miller-Fischer é uma variante clínica caracterizada por arreflexia, ataxia sensitiva, oftalmoparesia e existência do anticorpo GQ1b.

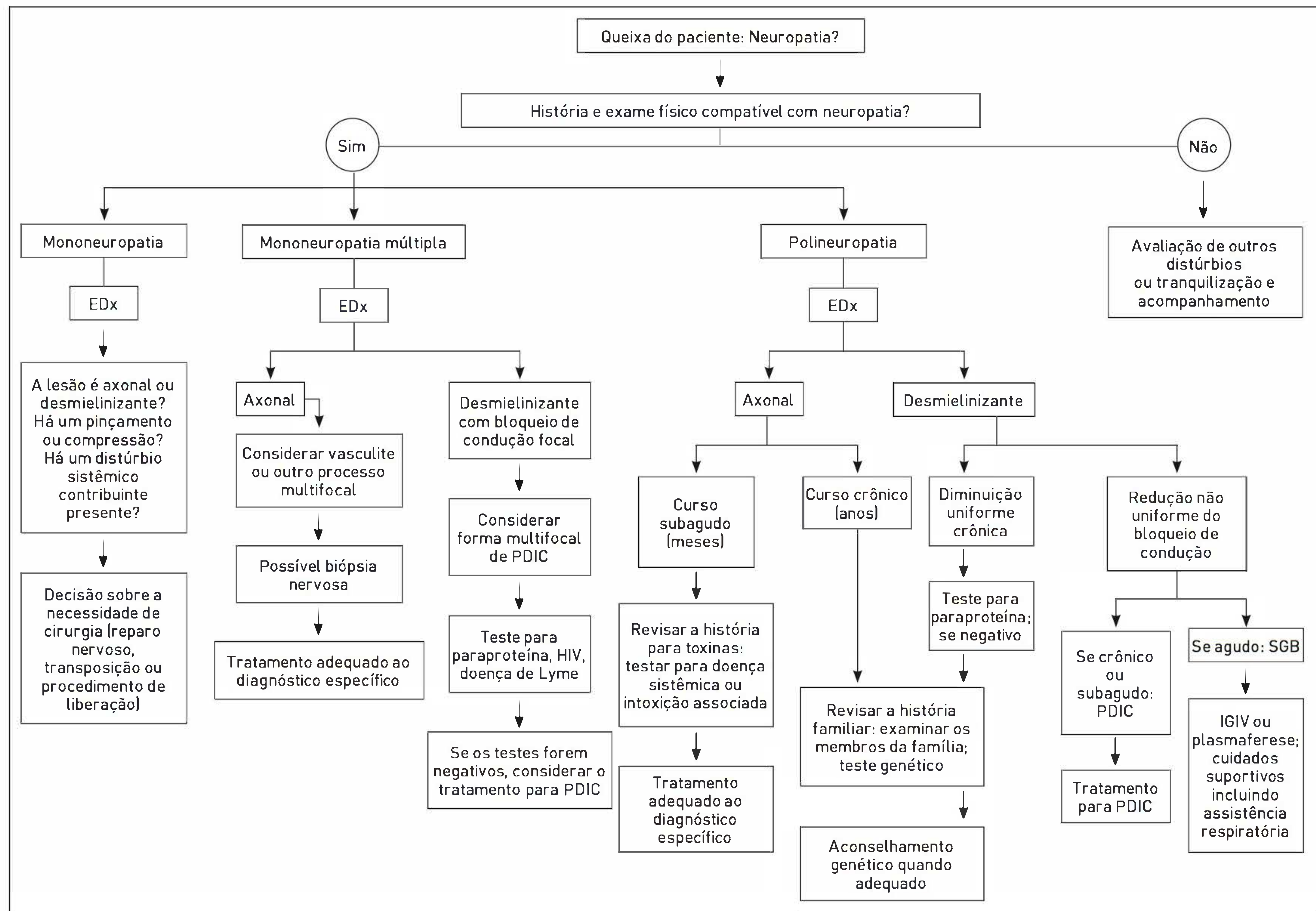


FIGURA 95.3

Abordagem à avaliação de neuropatias periféricas.

PDIC, polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica; EDx, estudos de eletrodiagnóstico; SGB, síndrome de Guillain-Barré; IGIV, imunoglobulina intravenosa.

Diagnóstico diferencial

Deve ser realizado diagnóstico diferencial dessa síndrome com polirradiculopatia inflamatória desmielizante crônica (PIDC), miastenia, botulismo, doença de Lyme, esclerose múltipla, tumores medulares, poliomyelite e hipofosfatemia.

Tratamento

Para pacientes com essa doença, pode-se realizar ventilação mecânica se a capacidade vital for menor do que 15 cc/kg ou 0,6 L, ou maior, se estiver reduzindo rapidamente.

Outras opções igualmente efetivas são plasmaférese e imunoglobulina IV. A administração de corticoide não apresenta benefício.

Prognóstico

O prognóstico desses pacientes é fatal em 4 a 15%, deixa sequelas em 20% e em 35% apresenta déficit permanente. Ocorre recaída em 10% dos indivíduos, 50% atingem o nadir em uma semana, e 90%, em um mês.

Polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC)

Definição

A PIDC é semelhante à PDIA em relação aos sintomas clínicos, exceto pelo curso remitente recorrente, com duração de, pelo menos, dois meses (Tabs. 95.3 e 95.4).

Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Definição

A CMT é causada por mutações em genes que codificam proteínas de diferentes localizações (mielina, células de Schwann e axônios) e que estão envolvidas em diversas funções: desde compactação e manutenção da mielina para formação do citoesqueleto, transporte axonal até metabolismo mitocondrial. Independentemente desse processo, a lesão final que se estabelece é uma degeneração axonal, principalmente nas fibras grossas e longas.

Epidemiologia

A CMT é uma das doenças neuromusculares hereditárias mais comuns, com uma prevalência de mais de 40/100.000 pessoas.

Etiologia

Essa doença é geneticamente heterogênea com diferentes mutações resultando em fenótipo clínicos semelhantes. Também conhecida como neuropatia sensitivo-motora hereditária. A maioria das pessoas com CMT apresenta

TABELA 95.3 Comparação entre PDIA e PIDC		
	PDIA	PIDC
Infecção viral	Comum	Incomum
Início até o pico	< 6 meses	> 6 meses
Recaídas	Incomum (< 5-7%)	Mais comum
Fraqueza facial	> 50%	< 50%
Falência respiratória	Comum	Incomum
Perda sensitiva	Mínima	Moderada
Estudo eletroneuromiográfico	Pode ser normal nas primeiras 2 semanas Alterações segmentares	Alterações difusas
Tratamento	Plasmaférese, imunoglobulina	Prednisona Plasmaférese, imunoglobulina
Prognóstico	Bom	Variável

herança autossômica dominante, mas todos os tipos de transmissão podem ser observados.

Sinais e sintomas

O fenótipo típico da CMT é de atrofia, fraqueza e perda sensitiva com início distal e progressão proximal. Os sintomas motores manifestam-se inicialmente nos pés, com fraqueza na musculatura intrínseca, pés cavos e dedo em martelo, diminuição da sensibilidade vibratória, dor ao toque. Algumas vezes, ocorre perda da sensibilidade proprioceptiva, ocasionando ataxia sensitiva. Não há reflexos tendinosos profundos (Quadro 95.3).

Diagnóstico e classificação

Para iniciar a abordagem diagnóstica, deve-se definir o fenótipo clínico, identificar o padrão de herança, realizar ENMG, estudo molecular e, para casos selecionados, biópsia de nervo.

A classificação é estabelecida com base nos estudos de condução nervosa e na patologia do nervo. Em pacientes com CMT-1, verificam-se lentificação da velocidade de condução nos estudos neurofisiológicos e anormalidades da mielina na patologia. Já em indivíduos com CMT-2, há velocidades de condução normais ou pouco reduzidas e achados de degeneração axonal crônica e regeneração. As subdivisões dessa classificação são baseadas nos tipos de genes alterados.

Diagnóstico diferencial

Deve-se realizar diagnóstico diferencial da CMT com outras neuropatias hereditárias, adquiridas, miopatias

TABELA 95.4 Comparação entre as polineuropatias desmielinizantes crônicas imunomediadas adquiridas

Doença	PIDC	Neuropatia desmielinizante adquirida, simétrica distal	Neuropatia sensitivo-motora desmielinizante adquirida multifocal	Neuropatia motora multifocal
Distribuição da fraqueza	Simétrica; proximal e distal	Simétrica; predominantemente distal, algumas vezes não ocorre fraqueza	Assimétrica; distal > proximal; MsSs > Msls	Assimétrica; distal > proximal; MsSs > Msls
Reflexos	Reduzidos simetricamente	Reduzidos simetricamente	Reduzido (multifocal ou difuso)	Reduzido (multifocal ou difuso)
Déficit sensitivo	Simétrico	Simétrico	Multifocal	Ausente
Proteína no líquido cerebrospinal	Geralmente elevada	Geralmente elevada	Geralmente elevada	Normal
Proteína monoclonal	Ocasionalmente presente: IgG e IgA	IgM k presente na maioria dos casos; 70% positivo para glicoproteína associada à mielina	Raro	Raro
Anticorpo anti-GM1	Raro	Ausente	Raro	Presente em 50%
Achados desmielinizantes na ENMG	Geralmente simétrico	Geralmente simétrico; prolongamento da latência distal	Assimétrico; multifocal	Assimétrico; multifocal
Bloqueio de condução	Frequente	Raro	Frequente	Frequente
PANS alterado	Geralmente simétrico	Geralmente simétrico	Assimétrico; multifocal	Normal
Plasmaférese	Bom	Bom ou ruim*	Incerto	Ruim
Prednisona	Bom	Bom ou ruim*	Bom	Ruim
Ciclofosfamida	Bom	Bom ou ruim*	Incerto	Bom
Imunoglobulina	Bom	Bom ou ruim*	Bom	Bom

* Resposta incerta ao tratamento quando associada à gamopatia monoclonal IgM.

Fonte: Adaptada de Fernandez e colaboradores.²

QUADRO 95.3 Sintomas que sugerem a ocorrência de CMT

- Pés cavos
- Dedo em martelo
- Dificuldade para correr e caminhar
- Pés caídos
- Fraqueza, atrofia e perda sensitiva nos segmentos distais dos membros inferiores e depois superiores
- Dificuldade no manuseio das mãos
- Diminuição ou inexistência de reflexos
- Outros: tremor, câibras, extremidades frias, calosidades, acrocianose

distais, doença do neurônio motor, ataxias hereditárias, paraplegias espásticas hereditárias, doenças mitocondriais e leucodistrofias.

Tratamento

Ainda não há tratamento medicamentoso efetivo para pacientes com CMT. O tratamento de suporte consiste em

fisioterapia, órteses e correções cirúrgicas das deformidades, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar.

Neuropatia diabética

Definição

A neuropatia diabética é causada por diabetes melito (DM). Diversas síndromes clínicas foram identificadas, tais como as seguintes:

- Mononeuropatias agudas
- Mononeuropatias múltiplas e radiculopatias
- Polineuropatia distal
- Neuropatia autonômica

Epidemiologia

A neuropatia diabética é incomum antes dos 30 anos. Quinze por cento dos pacientes com DM tipo 1 e 13% dos pacientes com tipo 2 apresentam polineuropatia sinto-

mática, mas as taxas de ocorrência aumentam quando se avalia a ENMG desses pacientes.

Patogênese

Perda de fibras nervosas mielinizadas é o achado mais proeminente em casos de polineuropatia distal. Desmielinização e remielinização segmentar, formação de bulbo com aspecto de cebola e redução do número de fibras não mielinizadas são achados secundários à isquemia aguda da *vasa nervorum*.

Diagnóstico

O diagnóstico dessa condição é clínico, e a realização de ENMG confirma-o.

Tratamento

Nesses casos, deve-se manter níveis glicêmicos adequados. Pode-se realizar tratamento sintomático com antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes.

■ Neuropatia nutricional

Definição

A neuropatia nutricional é uma doença dos nervos periféricos que ocorre devido à deficiência isolada ou complexa de nutrientes. A causa mais comum dessa doença no Ocidente está associada ao uso de álcool.

Epidemiologia

Estima-se que entre 25 a 66% dos alcoolistas crônicos desenvolvam neuropatia durante a vida. Os fatores diretamente associados ao desenvolvimento de neuropatia são o período em que se consome o álcool e a quantidade.

Patogênese

A neuropatia nutricional é causada por lesão axonal de fibras nervosas de pequeno calibre associada às seguintes hipóteses distintas ou associadas:

- Deficiência de tiamina: o etanol reduz a absorção intestinal de tiamina e também o estoque hepático e altera a fosforilação dela. A dieta do paciente com alcoolismo crônico geralmente é desequilibrada.
- Efeito neurotóxico direto do etanol ou de seus metabólitos (acetaldeído): dose-dependente, alteração na modulação da cascata de sinalização intracelular da qual a proteína quinase A e C fazem parte; desequilíbrio do transporte axonal e das propriedades do citoesqueleto.

Sinais e sintomas

Pacientes com neuropatia alcoólica pura (sem evidência de deficiência de tiamina) apresentam sintomas sensitivos

(diminuição da sensibilidade superficial e dor) lentamente progressivos, que se manifestam de forma inicial nos membros inferiores. Também podem posteriormente apresentar fraqueza, queimação, ataxia e quedas.

Quando associada a déficits nutricionais, a apresentação clínica é variável.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser determinado por meio das seguintes avaliações:

- História de uso de álcool (100 mL de álcool etílico por dia durante três anos)
- ENMG: não é específica para neuropatia alcoólica; polineuropatia sensitivo-motora axonal.
- Exames laboratoriais para exclusão de outras doenças: eletrólitos, função renal, função hepática, glicose, funções da tireoide, níveis de tiamina, piridoxina, vitamina B₁₂, ácido fólico, niacina, vitamina A, biotina; metais pesados, VSG, HIV, sífilis.
- Biópsia de nervo.
- Avaliação do tubo gastrointestinal.

Diagnóstico diferencial

Deve-se realizar o diagnóstico diferencial de neuropatia nutricional com esclerose lateral amiotrófica, deficiência de tiamina, doença de Charcot-Marie-Tooth, neuropatia diabética, mononeurite múltipla, neuropatia tóxica por metal pesado, neuropatias paraneoplásicas.

Tratamento

O tratamento de pacientes com neuropatia nutricional objetiva controlar os sintomas, treinar a capacidade de funcionamento independente, prevenir lesões, cessar o consumo de álcool, administrar suplementação vitamínica e calórica e medicações para dor neuropática e realizar fisioterapia.

■ Neuropatias por vasculites

Definição

As neuropatias por vasculites são um grupo heterogêneo de doenças que afetam variados órgãos e vasos sanguíneos de diferentes diâmetros.

Sinais e sintomas

São sinais e sintomas de pacientes com neuropatias por vasculites: mononeuropatia dolorosa, polineuropatia assimétrica ou mononeuropatia múltipla de início agudo ou subagudo. Elas afetam principalmente os membros inferiores. Os sintomas sistêmicos são mialgias, artralgias, perda de peso, sintomas respiratórios, dor abdominal, hematúria, *rash* e sudorese noturna.

Classificação

As neuropatias por vasculites podem ser classificadas das seguintes formas:

- **Sistêmicas:**
 - Primárias: sem causa definida; poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss e poliangeíte microscópica.
 - Secundárias: drogas, vírus, doenças do tecido conectivo; artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia associada ao vírus C, HIV, citomegalovírus, sarcoidose.
- Não sistêmica: restrita aos nervos e aos músculos.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser estabelecido por meio das seguintes avaliações:

- ENMG: padrão axonal agudo ou subagudo, com envolvimento sensitivo e motor multifocal.
- Laboratorial: hemograma, eletrólitos, ureia, creatinina, glicose, VSG, proteína C-reativa, FAN, fator reumatoide (FR), anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), hepatite C e B, crioglobulinas, proteinograma, HIV, sífilis.
- Biópsia de nervo e músculo: 60% apresentam deposição de imunocomplexos, inflamação e destruição da parede dos vasos.

Tratamento

Para o tratamento de pacientes que apresentam neuropatia com envolvimento sistêmico primário, deve-se administrar corticoide intravenoso (indução) e imunossuppressores (manutenção). Para os casos de neuropatia com envolvimento sistêmico secundário, é contraindicado o uso de imunossupressão crônica, e o tratamento é direcionado para a doença de base.

Devido à benignidade da neuropatia não sistêmica, geralmente não é realizado tratamento para esses pacientes. Pode-se utilizar corticoide via oral ou, se a doença for mais agressiva, imunossuppressores.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

■ Miastenia grave

Definição

A miastemia grave é uma doença autoimune potencialmente grave, mas que pode ser tratada. Caracteriza-se por fraqueza e fadigabilidade da musculatura voluntária.

Epidemiologia

A incidência anual dessa doença é de 2/100.000 pessoas/ano, mas a prevalência pode chegar a mais de 50/100.000 pessoas. Ela apresenta dois picos de incidência, o primeiro entre 20 e 30 anos, afetando mais mulheres, e o segundo entre 60 e 70 anos, acometendo mais homens.

Etiologia e patogênese

Os fatores que desencadeiam ou induzem o processo autoimune ainda não são conhecidos. Na maior parte dos casos, o alvo do ataque autoimune é o receptor nicotínico de acetilcolina (85% dos casos), localizado na membrana pós-sináptica da placa mioneural. Metade dos pacientes soronegativos apresenta um anticorpo antiquinase muscular específica (anti-MuSK). A perda de um grande número de receptores de acetilcolina nos músculos limita a quantidade de fibras que se despolarizam durante a ativação do músculo pela terminação nervosa, diminuindo, assim, a geração de ações musculares e impedindo a contração das fibras.

Os principais mediadores da resposta autoimune em casos de miastemia grave são os linfócitos T derivados do timo. No exame anatomopatológico, é possível verificar infiltrado linfocítico associado a pequenos focos necróticos na fibra muscular, atrofia das fibras tipo 1 e 2, hiperplasia com folículos linfóides, evidenciando centros germinativos em 70% dos timos, e timoma em 10%.

Alguns fatores podem agravar a miastenia grave, tais como infecções e o uso de drogas (Tab. 95.5).

Sinais e sintomas

Nos casos de miastenia grave, cinco subgrupos de sinais e sintomas são conhecidos:

- Grupo 1: comprometimento da musculatura ocular isolada.
- Grupo 2: fraqueza generalizada leve.

TABELA 95.5 Medicamentos que podem agravar a miastenia grave

Antibióticos	Aminoglicosídeos, tetraciclina, sulfonamida, quinolonas
Antiepiléticos	Fenitoína, carbamazepina
Antiarrítmicos cardíacos	Quinina, propranolol, verapamil, procainamida, lidocaína
Antirreumáticos	Cloroquina, quinina
Sedativos	Benzodiazepínicos
Relaxantes musculares	Bloqueadores neuromusculares

- Grupo 3: fraqueza generalizada moderada ou fraqueza bulbo-ocular leve a moderada.
- Grupo 4: fraqueza generalizada ou bulbo-ocular grave.
- Grupo 5: crise miastênica.

Entre os pacientes com miastenia ocular primária, 85 a 90% desenvolvem fraqueza generalizada nos dois anos seguintes. A forma mais comum é a generalizada, que se apresenta com fraqueza flutuante, havendo piora no final do dia e cansaço fácil na musculatura extraocular, bulbar e de extremidades. Alguns sinais e sintomas típicos são voz anasalada, dificuldade de mastigação, diplopia, ptose e paresia ocular. Os reflexos pupilares são poupados.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser estabelecido por meio das seguintes avaliações:

- Farmacológica: teste do Tensilon® (edrofônio), droga anticolinesterásica intravenosa de curta ação (2 a 4 minutos).
- Sorológica: anticorpo antirreceptor de acetilcolina, anticorpo antirreceptor muscarínico específico.
- Eletrofisiológica: redução da amplitude do potencial de ação composto evocado durante a estimulação repetitiva supramáxima de um nervo. A ENMG de fibra única é mais sensível.
- Imagem: raio X de tórax pode evidenciar massa mediastinal. A tomografia computadorizada (TC) de tórax deve ser realizada em todos os pacientes recém-diagnosticados.

Diagnóstico diferencial

Deve-se realizar o diagnóstico diferencial da miastenia grave com as seguintes doenças:

- Queixa de cansaço fácil: histeria, depressão, neurose, síndrome da fadiga crônica.
- Queixa ocular: miopatia mitocondrial, distrofia oculofaríngea, esclerose múltipla, paralisias isoladas de nervos cranianos.
- Polimiosite, esclerose lateral amiotrófica, botulismo, tumores de tronco cerebral, síndrome de Guillain-Barré, PIDC, intoxicação por organofosforados, distrofia muscular, doenças da tireoide.

Tratamento

O tratamento pode ser realizado com a administração de anticolinesterásicos, corticosteroides, imunossupressores, imunoglobulina e com plasmaférese e timentomia.

Pacientes com **crise miastênica** (agravamento da mistenia em geral por infecção, drogas ou tratamento inadequado) e **crise colinérgica** (excesso de acetilcolina na junção neuromuscular devido ao uso excessivo de drogas anticolinesterásicas) apresentam fraqueza, e são crises consideradas emergências médicas pelo risco de insuficiência respiratória. Elas podem ocorrer concomitantemente (Tab. 95.6).

Síndrome miastênica de Lambert-Eaton

Definição

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton é uma doença caracterizada por fraqueza generalizada (geralmente musculatura proximal) e por sinais e sintomas autonômicos (boca seca, constipação, impotência e inexistência de reflexos), que, ao contrário da miastenia grave, melhoram com exercício físico.

TABELA 95.6 Sintomas e manejo inicial de crise miastênica e crise colinérgica no centro de tratamento intensivo em CTI

Crise miastênica	Crise colinérgica
Salivação, sudorese, urgência urinária, fraqueza muscular, insuficiência respiratória, ansiedade, inquietação	
Taquicardia, pupilas dilatadas	Bradycardia, hipertensão arterial, fasciculações, vômitos, cólicas abdominais, diarreia, hipotonia, hiporreflexia, convulsões, coma e pupilas contraídas
Identificar e tratar os fatores precipitantes	
Sentar o paciente, limpar vias aéreas, O ₂ nasal, entubação e ventilação invasiva se for necessário	
Neostigmina, IV, 8-12 mg/24 h	Suspender todos os anticolinesterásicos
Atropina, 0,5 mg, 3x/ dia, SC	Monitorar função respiratória (capacidade vital)
Prednisolona, 100 mg/dia	Extubação quando apropriado
Plasmaférese ou imunoglobulina	Reintroduzir anticolinesterásicos VO em baixas doses e gradualmente
Substituir a via IV pela via oral quando o paciente conseguir deglutir	

Etiologia e patogênese

Entre os pacientes com essa síndrome, 50% dos casos estão associados à neoplasia (geralmente neoplasia pulmonar de pequenas células) e, nestes, os anticorpos antiantígenos tumorais reagem com os canais de cálcio voltagem-depedentes envolvidos na liberação de acetilcolina na fenda pré-sináptica, ocasionando distúrbio na transmissão neuromuscular.

Diagnóstico

O diagnóstico é confirmado por ENMG por meio da resposta à estimulação repetitiva. Ao contrário da miastenia grave, ocorre um aumento da resposta muscular ao estímulo repetitivo do seu nervo motor. A existência de anticorpos contra o subtipo P/Q dos canais de cálcio voltagem-dependentes é altamente sensível e específica para a síndrome, independentemente da etiologia (Tab. 95.7).

Tratamento

O tratamento é realizado com drogas imunossupressoras (corticoides, azatioprina), plasmaférese, imunoglobulina, 3,4-diaminopiridina. A administração de piridostigmina ou neostigmina não é efetiva como em casos de miastenia grave. Deve-se evitar drogas que afetam a junção neuromuscular.

DOENÇAS DO MÚSCULO

Existem inúmeras doenças neuromusculares resultantes do comprometimento dos músculos estriados. Essa diversidade evidencia um caráter desafiador para o diagnóstico dessas doenças, já que elas apresentam um número limitado de sinais e sintomas: fraqueza,

fadiga, dor, rigidez, espasmos, câibras e alteração de volume, sem haver alteração da sensibilidade e com reflexos preservados inicialmente. A fraqueza muscular verdadeira é o sintoma mais frequente. A abordagem inicial do paciente com fraqueza deve levar em consideração o padrão topográfico de acometimento muscular (proximal, distal, facial), o período de aparecimento dos sintomas (agudo, subagudo ou crônico), o histórico familiar (doença hereditária ou adquirida) e os sinais e sintomas associados.

É possível classificar essas doenças em quatro grandes grupos: miopatias inflamatórias (infecciosas ou idiopáticas – autoimunes [Tab. 95.8]), distrofias musculares (doenças degenerativas progressivas hereditárias), miopatias tóxicas e metabólicas (anormalidade metabólica hereditária, anormalidade da função endocrinológica [Tab. 95.9], drogas ou agentes miotóxicos) e miopatias congênitas. As miopatias inflamatórias constituem o grupo de doenças musculares mais comuns e potencialmente tratáveis.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A combinação de sinais do neurônio motor superior (fraqueza, aumento do tônus, espasticidade, hiper-reflexia, cutâneo plantar em extensão, atrofia) e inferior (fraqueza, hipotonia, ausência de reflexos, atrofia e fasciculações), a apresentação inicial assimétrica e os sinais bulbares (disartria, disfagia) evidenciam o diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica. A rápida evolução desse paciente associa-se ao precoce envolvimento bulbar e à possibilidade de distúrbios respiratórios fatais.

TABELA 95.7 Diferenças entre miastenia grave e síndrome de Lambert-Eaton

Aspecto	Síndrome de Lambert-Eaton	Miastenia grave
Local do defeito	Pré-sináptico	Pós-sináptico
Componente da junção afetado	Canais de cálcio voltagem-dependentes	Receptores de acetilcolina na fenda sináptica
Sintoma inicial	Geralmente fraqueza nos membros	Geralmente fraqueza ocular
Progressão	Membros para face	Craniocaudal
Efeito do exercício	Melhora a fraqueza	Piora a fraqueza
Tumor associado	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Tumor tímico
Reflexos tendinosos	Diminuídos ou ausentes	Normais e aumentados
Sintomas autonômicos	Presentes	Ausentes
Anticorpos no soro	Anicorpos anticanaais de cálcio voltagem-dependentes	Anticorpos antirreceptores de acetilcolina
Teste de estimulação repetitiva	Resposta aumentada	Resposta diminuída

Fonte: Thanvi e Lo.³

TABELA 95.8 Miopatias inflamatória

	Polimiosite	Dermatomiosite	Miosite por corpos de inclusão
Idade de início	> 18 anos	Adolescência, início da idade adulta	> 50 anos
História familiar	Não	Não	Sim em alguns casos
Associação com doenças do tecido conectivo	Sim	Sim	Sim
Associação com neoplasias	Não	Sim	Não
Associação com doenças autoimunes sistêmicas	Sim	Sim	Sim
Tratamento	Prednisona, 60-80 mg/dia Metotrexato Azatioprina	Prednisona, 60-80 mg/dia Metotrexato Azatioprina Imunoglobulina IV	Não responde a imunossupressor ou imunomodulador; Imunoglobulina IV (controverso)
Fraqueza	Proximal > distal	Cintura escapular e pélvica	Distal > proximal Msls > MsSs
Outros sintomas	Dor, disfagia, dispneia, perda de peso, mal-estar, febre baixa, artralgias	Idem à polimiosite associado a <i>rash</i> eritematoso ao redor dos olhos (heliótropo) e na superfície extensora das articulações	Indolor
Reflexos	Normais	Normais	Patelar reduzido
Etiologia	Necrose da fibra muscular por invasão de células T citotóxicas CD-8 positivas	Isquemia muscular e pele por depósito de complemento nos capilares	Miocitotoxicidade mediada por células T
CK	Elevada	Elevada	Normal a elevada
Histologia	Necrose da fibra muscular e infiltrado inflamatório	Necrose da fibra muscular e infiltrado inflamatório	Presença de vacúolos e corpos de inclusão
Eletroneuromiografia	PAMC polifásicos, de baixa amplitude e com recrutamento aumentado; potenciais de fibrilação e ondas positivas no repouso	PAMC polifásicos, de baixa amplitude e com recrutamento aumentado; potenciais de fibrilação e ondas positivas no repouso	

CK, creatinoquinase; PAMC, potencial de ação muscular composto.

TABELA 95.9 Miopatias endócrinas

	Idade de início	Fraqueza	Outros achados	Achados lab	CK	ENMG	Biópsia
Insuficiência suprarrenal	Variável	Generalizada	Hipotensão Hipoglicemia Pele escura	hipoNA hiperK teste ACTH	Normal	Descargas miotônicas	Diminuição do conteúdo de glicogênio
Excesso de glicocorticoide	Variável	Proximal	Osteoporose Estrias Giba	Aumento do cortisol urinário Teste da supressão Dexametasona	Normal	Potenciais miopáticos	Atrofia seletiva das fibras musculares tipo 2

[Continua]

TABELA 95.9 Miopatias endócrinas (continuação)

	Idade de início	Fraqueza	Outros achados	Achados lab	CK	ENMG	Biópsia
Hiperparatireoidismo secundário	Variável, idosos	Proximal MslS > MsSs	DM Doença cardíaca	Hipocalcemia uremia	Normal	Potenciais miopáticos	Atrofia de fibras musculares tipo 2 Depósito de cálcio nos músculos Lipofuscina na membrana muscular
Hipertireoidismo	40-50 anos	Proximal, bulbar	Tremor Perda de peso Taquicardia Sudorese	TSH diminuído T3, T4 aumentados	Normal ou elevada	Potenciais miopáticos com ou sem fibrilações e ondas +	Normal
Hipotireoidismo	30-50 anos	Proximal	Bradicardia Aumento de peso	TSH elevado T3 e T4 diminuídos	Normal ou elevada	Com ou sem alterações miopáticas	Acúmulo de glicogênio

Fonte: Adaptada de Saguil.⁴

REFERÊNCIAS

1. Oliveira AS, Pereira RD. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): three letters that change the people’s life forever. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(3A):750-82.

2. Fernandez HH, Eisenschenk S, Okun MS. Ultimate review for the neurology boards. 2nd ed. New York: Demos; 2010.

3. Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. Postgrad Med J. 2004;80(950):690-700.

4. Saguil A. Evaluation of the patient with muscle disease. Am Fam Physician. 2005;71(7):1327-36.

LEITURAS RECOMENDADAS

Aminoff MJ, Greenberg D, Simon RR. Clinical neurology. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

Bloomgarden ZT. Diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2007;30(4):1027-32.

Flaherty AW, Rost NS, editors. The Massachusetts General Hospital handbook of neurology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. Curr Opin Neurol. 2006;19(5):481-6.

Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies and pathogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2010;1184:134-53.

Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and managment of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neurol. 2009;8(7):654-67.

Patten J. Diagnóstico diferencial em neurologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.

Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor’s: principles of neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

Schaublin GA, Michet CJ Jr, Dyck PJ, Burns TM. An update on yhe classification and treatment of vasculitic neuropahty. Lancet Neurol. 2005;4(12):853-65.

Infecções do sistema nervoso central

Gustavo Costa Fernandes
Lenise Valler

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 32 anos, branco, casado, que exerce a profissão de ajudante de obras, relata cefaleia holocraniana com início há cinco dias. A dor instalou-se de forma insidiosa, e concomitantemente a febre (até 39°C) e náuseas ocasionais, durante o dia todo. Relata ainda piora da dor com a manobra de Valsalva e alívio parcial com o uso de analgésicos simples. Afirmar não apresentar outros sintomas associados. Alguns dias antes, apresentou quadro de dor de garganta e tosse, que melhorou espontaneamente. Também diz não apresentar doenças precedentes, uso de medicações ou história clínica e familiar relevante.

Ao realizar exame físico verifica-se que o paciente está febril (38,1°C), prostrado, lúcido e orientado, com frequência cardíaca de 100 bpm, e demais sinais vitais normais e estáveis. No exame clínico geral, não há particularidades, exceto por discreta hiperemia de orofaringe sem exsudatos. O exame neurológico não evidencia sinais focais, porém é constatada discreta rigidez de nuca. Não é observado edema de papila no exame de fundo de olho.

A partir do hemograma, verifica-se discreta leucocitose (14.230 leucócitos com diferencial normal). Não há alterações na função renal e hepática. O exame de urina também não evidencia alterações, e, no raio X de tórax, não são observados consolidações ou infiltrados. Realiza-se coleta de hemocultura.

DEFINIÇÕES

Existem basicamente três regiões que podem abrigar patógenos e desenvolver síndromes infecciosas no sistema nervoso central (SNC) (Fig. 96.1).

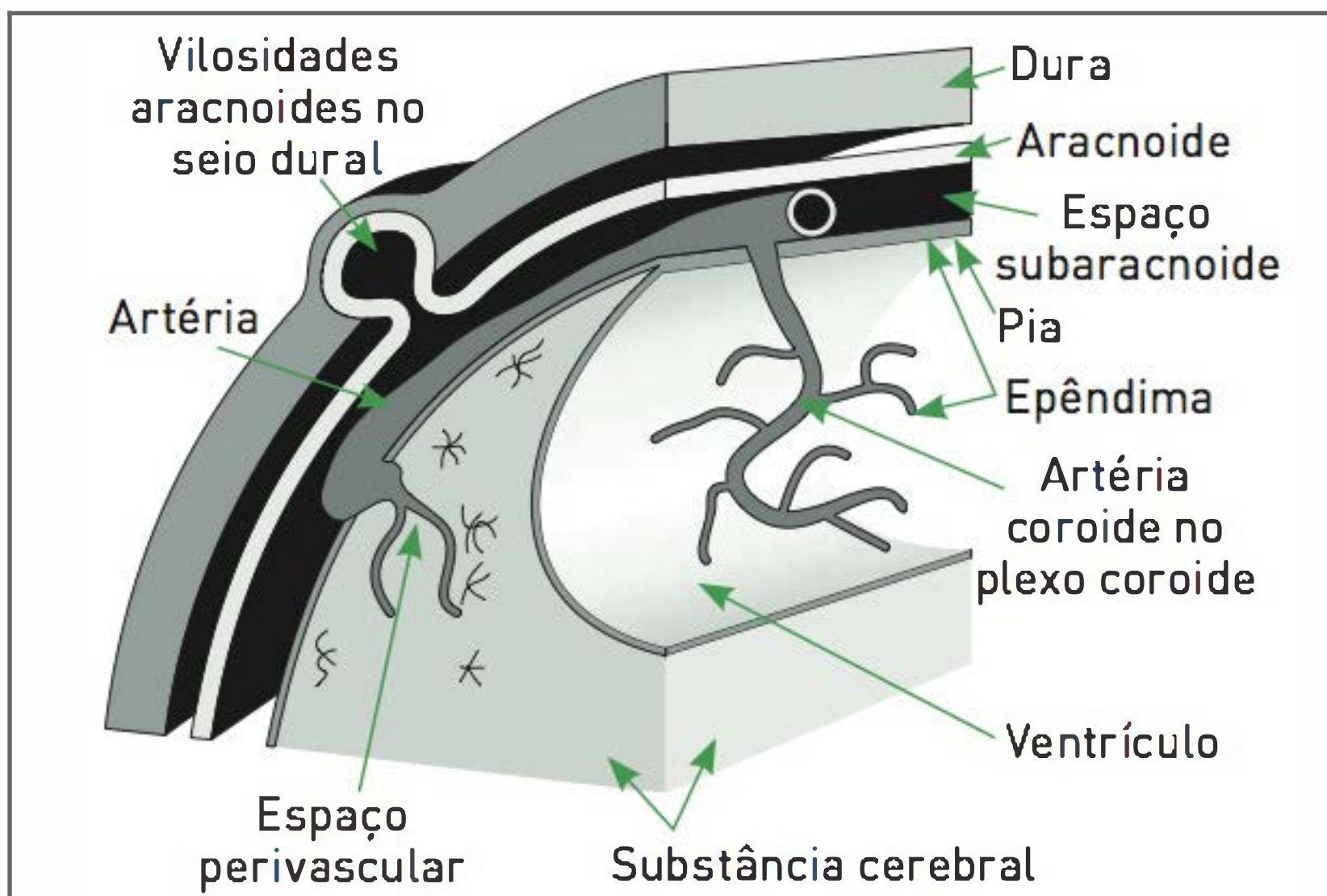
- Meninges e espaços subaracnoides: meningites
- Parênquima encefálico: encefalites
- Parênquima medular: mielites

Além dessas síndromes, há também o acometimento conjunto do espaço subaracnoide com o parênquima encefálico, denominado meningoencefalite.

As manifestações clínicas das infecções do SNC resultam do efeito direto do patógeno e da reação infla-

matória do hospedeiro. Assim, as definições de doenças infecciosas do SNC englobam o conceito de inflamação juntamente à ideia de dano tecidual como um todo.

O SNC pode ser afetado por diferentes patógenos: vírus, bactérias, fungos e parasitas. Cada um desses agentes pode manifestar-se clinicamente de diversas formas, com predileção por determinados tipos de acometimento. As bactérias geralmente apresentam como manifestação meningites e abscessos. Os vírus costumam manifestar-se por encefalites e meningites. Já os fungos acometem mais frequentemente pacientes imunocomprometidos, na forma de meningite ou abscesso. As infestações parasitárias apresentam, como exemplo mais conhecido no Brasil, as lesões parenquimatosas da cisticercose.

**FIGURA 96.1**

Meninges, espaço subaracnoide e parênquima encefálico: regiões do SNC passíveis de desenvolver síndromes infecciosas.

Os quadros de infecção viral, em especial, podem desenvolver diversas formas clínicas, dependendo do agente etiológico envolvido (Tab. 96.1).

DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica inicia com a suspeita clínica, baseada no quadro do paciente. Os achados de quadro infeccioso, como febre e leucocitose, concomitantes a sintomas e sinais neurológicos, levantam a possibilidade de infecção do SNC. As manifestações clínicas são variadas, de acordo com o local afetado e o agente etiológico envolvido. Febre, cefaleia, irritação meníngea, síndrome de hipertensão intracraniana e achados focais são as principais manifestações possíveis.

Os exames complementares são de extrema importância nesses casos. Algumas considerações gerais sobre os exames do líquido cefalorraquidial e de imagem são apresentadas a seguir.

■ Líquido cefalorraquidial

A realização do exame do líquido cefalorraquidial é muito importante no diagnóstico da maioria dos casos de síndromes infecciosas do SNC, em especial a meningite.

Diversos exames complementares estão atualmente disponíveis para auxiliar o diagnóstico etiológico das infecções.

Principais parâmetros do líquido cefalorraquidial pesquisados nas infecções do SNC:

- Composição celular: normal até 5 leucócitos e 5 eritrócitos.

- Proteínas: normal até 60 mg/dL (depende do laboratório).
- Glicose: o valor normal é de cerca de dois terços do da glicemia.

O método mais comum e seguro para a obtenção do líquido cefalorraquidial é a punção lombar, que pode ser realizada no leito sob anestesia local. Introduz-se a agulha para a coleta do material, com o paciente em decúbito lateral, entre os processos espinhosos de L3-L4 ou L4-L5 (sempre abaixo de L1-L2, onde termina a medula espinal), e o líquido cefalorraquidial é coletado. A pressão de abertura é mensurada acoplando-se um raquimãmetro à agulha de punção. Em adultos, a pressão normal varia de 80 a 200 mmH₂O. Sugere-se a coleta de, pelo menos, três frascos de líquido cefalorraquidial. Dessa forma, pode-se utilizá-los da seguinte maneira:

- Frasco 1: 1 mL para citológico diferencial.
- Frasco 2: 1 mL para bioquímica (glicose e proteínas).
- Frasco 3: 2 mL para pesquisa de bactérias. Sugere-se coletar, no mínimo, 10 mL para inclusão de reação em cadeia da polimerase PCRs e pesquisa de fungos e tuberculose.
- Frasco 4 (opcional): pode incluir pesquisa de células malignas para diagnóstico diferencial de carcinomatose ou linfomatose meníngea.

São contraindicações para a realização de punção lombar:

- Anticoagulação ou INR > 1,4
- Contagem de plaquetas inferior a 50.000
- Lesões no local da punção

Evitar a realização do exame em pacientes com lesões no SNC com efeito de massa, devido ao risco de herniação (em especial das tonsilas cerebelares) pela formação de pressão negativa no sistema do líquido cefalorraquidial.

Realizar exames de imagem antes da punção lombar, a fim de descartar lesões com efeito de massa, nas seguintes circunstâncias:

- Pacientes comatosos
- Pacientes imunodeprimidos
- Existência de sinais focais ou papiledema

Considerar a realização de exame de imagem também em idosos.

TABELA 96.1 Vírus e doenças neurológicas associadas

Agente	Subtipos	Rota de transmissão	Aspectos neurológicos associados	Aspectos diagnósticos	Aspectos do tratamento	Observações
Enterovírus	Coxsackie Ecovírus Enterovírus	Contaminação por via oral, fecal e respiratória	Meningite asséptica, encefalite, mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebelar, meningoencefalite crônica	Cultura do vírus no líquido cerebrospinal ou por técnica de PCR	Medidas de suporte. Incentivar medidas preventivas de higiene das mãos	Neonatos e pacientes com agamaglobulinemia são de alto risco para doença grave
Poliovírus	Três sorotipos (todos capazes de causar doença)	Contaminação por ingestão do vírus	Poliomielite: febre, sintomas respiratórios ou digestivos; forma paralítica flácida (acometimento do neurônio motor inferior). Fraqueza bulbar em 10 a 15% dos casos		Suporte, imunização específica (vacina antipólio oral ou injetável)	Síndrome pós-pólio: fraqueza motora ou bulbar que começa entre 25 e 30 anos após infecção inicial
Caxumba		Transmissão por via respiratória	Meningite e encefalite. Causa surdez neurossensorial unilateral	Cultura do vírus no líquido cerebrospinal ou aumento de 4 vezes nos anticorpos séricos	Não há tratamento antiviral específico	Vírus tipicamente causador de parotidite e orquite
Arbovírus	Exemplos: - Oeste do Nilo - Saint Louis - Dengue*	Transmissão pela picada de insetos e carrapatos	Quadros de encefalite	Dengue: anamnese, prova do laço, PCR viral e sorologias	Não há antivirais específicos, com exceção da encefalite de La Crosse (ribavirina)	* A dengue é a arbovirose prevalente no Brasil
Influenza	Tipos A e B	Transmissão por via respiratória	Síndrome de Reye: encefalopatia associada a distúrbio hepático em crianças em uso de salicilato. Polineurite pós-infecciosa (Guillain-Barré-like) miosite viral aguda	Cultura de secreção da orofaringe após 3 dias da doença ou aumento de 4 vezes nos anticorpos	Medidas de suporte. A maioria dos casos é autolimitada	Evitar uso de salicilato se houver sintomas <i>flu-like</i> para diminuir risco de síndrome de Reye
Sarampo		Transmissão por via respiratória	Encefalomielite pós-infecciosa ou autoimune → pan-encefalite esclerosante subaguda	Sorologia no sangue ou no líquido cerebrospinal; descargas periódicas no EEG	Prevenção com vacina específica. Tratamento da encefalite é somente de suporte	O acometimento neurológico é uma complicação rara; Associada à vacinação
Rubéola		Transmissão por via respiratória	Rubéola congênita, encefalite aguda, polirradiculoneurite pós-rubéola, pan-encefalite pós-rubéola progressiva	Os vírus raramente são isolados no líquido cerebrospinal. Estabelece-se o diagnóstico por anticorpos séricos e quadro clínico compatível	Vacina específica	TC de crânio pode evidenciar calcificações intracranianas e outras alterações nos casos de rubéola congênita
HTLV vírus T-linfotrópico humano tipo I e II		Transmissão por meio de amamentação, uso de drogas injetáveis, via sexual e transfusão de sangue	Paraparesia espástica tropical (mielopatia lentamente progressiva)	Anticorpos para detectar HTLV no soro e no líquido cerebrospinal	Suporte	
Vírus herpes simples	HSV-1 HSV-2	Infecção primária ou latente (nos gânglios sensitivos)	Encefalite aguda (Fig. 96.6), meningite linfocítica recorrente, paralisia facial, mielite ascendente, neurite sensitiva	Isolamento do vírus por PCR	Aciclovir injetável nos casos de encefalite e mielite	

(Continua)

TABELA 96.1 Vírus e doenças neurológicas associadas (continuação)

Agente	Subtipos	Rota de transmissão	Aspectos neurológicos associados	Aspectos diagnósticos	Aspectos do tratamento	Observações
Vírus varicela-zóster		Infecção inicial no trato respiratório ou conjuntiva	Encefalite (ataxia, febre, alteração de consciência), mielite, paralisia de nervo facial, neuralgia pós-herpética	Anticorpos no líquido cefalorraquidiano, clínica compatível	Aciclovir injetável nos casos de encefalite e mielite	Neuralgia pós-herpética é a complicação mais comum da infecção
Citomegalovírus		Infecção primária geralmente benigna transmitida por meio de contato pessoal, via sangue ou transplacentária	Retinite, polirradiculomielite, encefalite com demência, mononeurite múltipla, polineurite	Cultura do vírus no líquido cefalorraquidiano é padrão-ouro, mas o teste é pouco sensível. Pode-se utilizar técnica de PCR	Ganciclovir, 5 mg/kg, IV, 2x/dia, por 2 a 3 semanas, e foscarnet	Complicações neurológicas mais comuns em imunocomprometidos
Vírus Epstein-Barr		Transmissão pela saliva	Meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa	Testes sorológicos e PCR no líquido cefalorraquidiano	Suporte	Associado a linfoma primário do SNC em pacientes com Aids
Vírus JC			Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	PCR no líquido cefalorraquidiano	Suporte. Antirretrovirais para pacientes com Aids pode ser benéfico na evolução da doença	Pacientes imunossuprimidos são de alto risco

Cada síndrome do líquido cefalorraquidiano sugere uma etiologia diferente para a doença. No entanto, a sobreposição de achados e as exceções na prática clínica dificultam a restrição diagnóstica. Os principais achados patológicos são apresentados na Tabela 96.2 e nos tópicos a seguir.

■ Exames de imagem

Os exames radiológicos apresentam papel fundamental na avaliação dos pacientes com suspeita de infecção do SNC. Suas principais funções são as seguintes:

- Sugerir um agente etiológico de acordo com os achados radiológicos e em combinação com o quadro clínico e laboratorial.
- Avaliar a existência de lesões com efeito de massa para realização de punção lombar em caso de urgência.
- Determinar e localizar lesões em que podem ser realizada biópsia.

Considera-se dois principais métodos de imagem do SNC: tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RM). Cada método apresenta vantagens e desvantagens, devendo-se aplicar o exame de forma individualizada.

A TC de crânio é um exame de rápida aquisição de imagem e fácil acesso aos pacientes durante a sua realização, permitindo agilidade no tratamento de indivíduos instáveis. Evidencia sensibilidade satisfatória em casos de

doenças emergenciais, como hemorragias e hidrocefalia aguda. Para a investigação de lesões parenquimatosas, é preferível o uso de meio de contraste, pois algumas dessas lesões podem passar despercebidas sem o realce patológico dessa substância. No caso de infecções do SNC, é importante o uso de contraste para definição de abscessos e impregnação meníngea.

A realização de RM de crânio é mais restrita, em especial em casos de urgência. A demora para aquisição de imagem e a necessidade de equipamentos especiais para monitoração dos pacientes na sala de exame são contratempos importantes para o manejo em casos de instabilidade. Também restringem a utilização desse procedimento a menor disponibilidade e seu custo mais elevado. No entanto, é o exame de escolha para definições diagnósticas encefálicas de forma geral, devido à sua maior sensibilidade e resolução de imagem.

MENINGITES INFECCIOSAS AGUDAS

■ Definição

As meningites infecciosas agudas são caracterizadas por acometimento inflamatório meníngeo de etiologia infecciosa e que se manifesta inicialmente após horas ou alguns dias. A maioria dessas meningites é causada por vírus ou bactérias.

Os quadros de meningites infecciosas que duram quatro semanas ou mais são comumente classificados

TABELA 96.2 Achados no líquido cefalorraquidiano de pacientes com síndromes meníngeas

Condição	Pressão (mmH ₂ O)	Leucócitos (mm ³)	Proteína (mg/dL)	Glicose (mg/dL)
Normal	50-80	< 5, (≥ 75% linfócitos)	20-45	> 50 (ou 75% glicemia)
Formas comuns de meningite				
Meningite bacteriana aguda	Aumentada (100-300)	100-10.000 ou mais; geralmente 300-2.000; PMNs predominantes	Geralmente 100-500	Diminuída, geralmente < 40 (ou < 50% glicemia)
Meningite bacteriana parcialmente tratada	Normal ou aumentada	5-10.000; PMNs geralmente, mas mononucleares podem predominar se o tempo pré-tratamento for prolongado	Geralmente 100-500	Normal ou diminuída
Meningite viral ou meningoencefalite	Normal ou ligeiramente elevada (80-150)	Raramente > 1.000 céls.; PMNs podem predominar no início, porém mononucleares predominam durante todo o curso	Geralmente 50-200	Geralmente normal; pode estar baixa (parotidite)
Formas incomuns de meningite				
Meningite tuberculosa	Geralmente elevada	10-500; PMNs predominam no início, porém linfócitos predominam durante o curso da doença	100-3.000; pode ser maior se houver obstrução	< 50 na maioria dos casos; diminui com o tempo se o tratamento não for instituído
Meningite fúngica	Geralmente elevada	5-500 PMNs predominam no início, porém linfócitos predominam durante o curso da doença; meningite criptocócica pode não desenvolver resposta inflamatória	25-500	< 50; diminui com o tempo se o tratamento não for instituído

PMNs, polimorfonucleares.

como meningites crônicas. Os principais agentes etiológicos, nesses casos, são os fungos e o *Mycobacterium tuberculosis*.

Epidemiologia e etiologia

A maioria das meningites infecciosas agudas é causada por agentes virais, dos quais o enterovírus corresponde a até 90% dos casos. Outros vírus são herpes vírus simples (principalmente o tipo 2), da caxumba e HIV (em especial, na soroconversão).

Deve-se considerar de forma significativa a ocorrência de meningite bacteriana, apesar de ser mais rara, pois ela apresenta maiores taxas de morbidade e mortalidade. Em adultos, o principal germe responsável é o pneumococo (cerca de 50% dos casos [Fig. 96.2]), seguido de meningococo (15%) e listéria (7%). A incidência de *Haemophilus influenza* e como causa de meningite apresentou redução drástica após a utilização da vacina conjugada, em 1999. As condições clínicas associadas e a idade influenciam na etiologia da doença (Quadros 96.1 e 96.2).

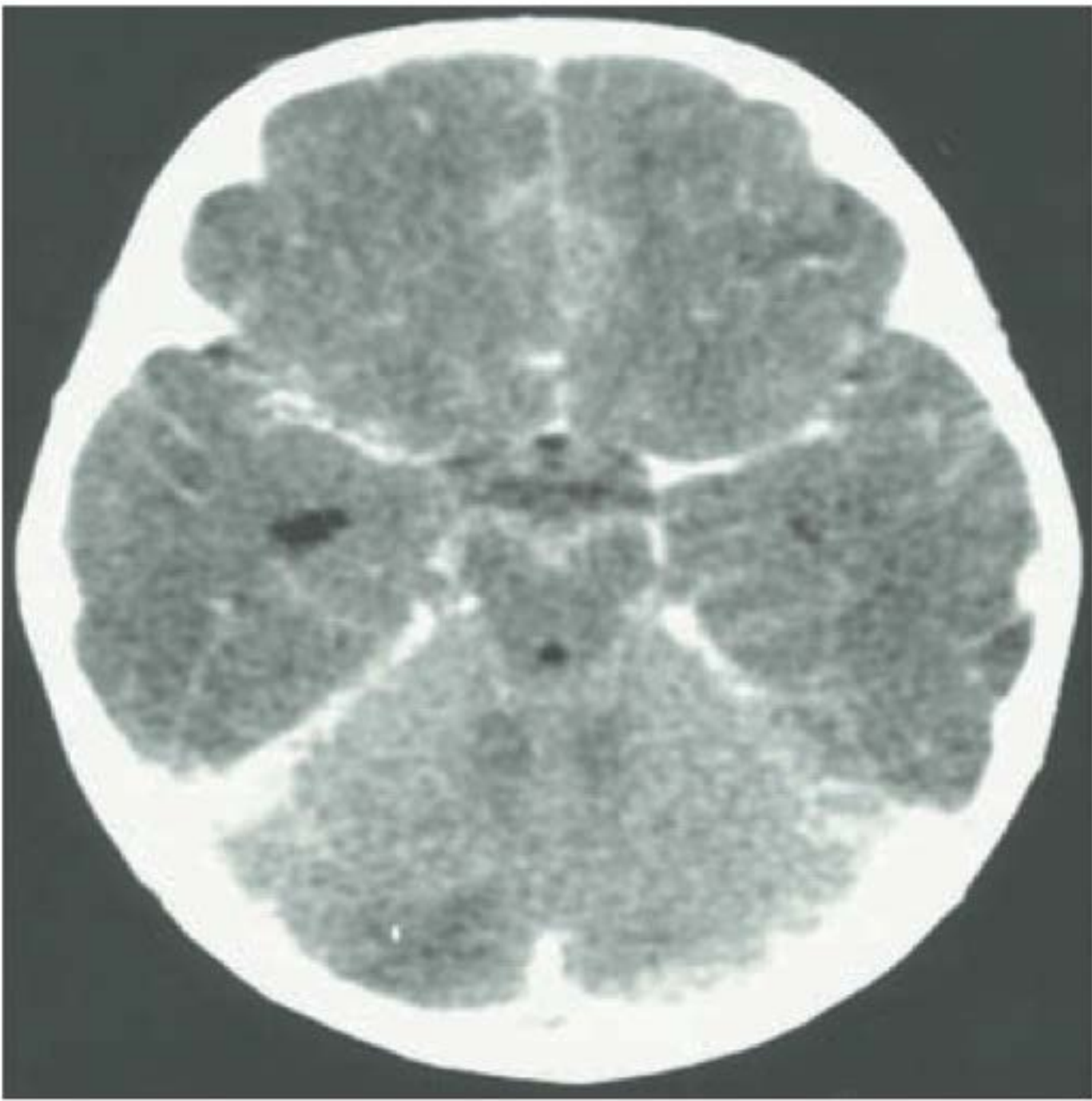


FIGURA 96.2 Tomografia computadorizada de crânio sem contraste mostrando hiperdensidade no espaço subaracnoide em paciente com meningite pneumocócica.

QUADRO 96.1 Condições clínicas e germes associados em casos de meningite bacteriana

- Otite, mastoidite ou sinusite: *Streptococcus* spp., anaeróbios gram-negativos, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* spp., *Enterobacteriaceae*.
- Endocardite infecciosa: *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), *Enterococcus*.
- Procedimento neurocirúrgico: bacilos gram-negativos, *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativo.

QUADRO 96.2 Germes mais comuns conforme a faixa etária do indivíduo com meningite bacteriana

- Período neonatal
 - Estreptococo do grupo B (*Streptococcus agalactiae*)
 - Bacilos entéricos Gram-negativos
 - *Listeria monocytogenes*
- # Fatores de risco para meningite bacteriana no período neonatal: infecções maternas (principalmente infecções urinárias e uterinas), ruptura de membranas prolongada, trauma no parto, prematuridade, baixo peso ao nascer (< 2.500 g), anomalias congênitas, hipoxia perinatal, uso de suporte ventilatório prolongado.
- Após período neonatal
 - *Streptococcus pneumoniae* → adultos
 - *Neisseria meningitidis* → crianças e adultos jovens
 - *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) → redução acentuada após introdução da vacina conjugada Hib
 - Bacilos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias) → mais comum em idosos
 - *Listeria monocytogenes*: meningite no período neonatal e meningoencefalite em pacientes diabéticos, etilistas, idosos, imunossuprimidos (principalmente transplantados). Afeta principalmente a região da fossa posterior

Patogênese

Geralmente, a meningite bacteriana é precedida de colonização da mucosa orofaríngea, havendo invasão local e subsequente bacteriemia. Na sequência, a invasão meníngea causa a resposta inflamatória dentro do espaço subaracnoide, seguida de resposta clínica.

A invasão viral geralmente ocorre por meio do trato respiratório ou do gastrointestinal. Apesar de existirem meios de proteção, como IgA, mucosa ciliar na via aérea e secreção ácida no estômago, algumas partículas virais eventualmente invadem o organismo do indivíduo. O meio de entrada dos vírus no SNC varia, sendo propagados, na maioria dos casos, por via hematogênica, com invasão pelos capilares e ruptura da barreira hematoencefálica ou pelo plexo coroide e também por meio de nervos periféricos ou do bulbo olfatório.

Sinais e sintomas

São sinais e sintomas de pacientes com meningites infecciosas agudas:

- Febre
- Cefaleia
- Alteração do sensório
- Rigidez de nuca
- Náuseas e vômitos

Quadro clínico

A meningite bacteriana apresenta-se de forma aguda, em horas ou poucos dias, havendo febre, cefaleia e alteração do sensório. A ocorrência de sinais meníngeos é frequente.

Pode ocorrer de nem todas as manifestações da tríade clássica da meningite bacteriana (febre, rigidez de nuca e alteração do sensório) apresentarem-se. A cefaleia é a principal queixa, intensa e holocraniana. Os pacientes podem manifestar náuseas e vômitos concomitantemente ao quadro. Febre é um achado quase universal, principalmente em pacientes jovens e imunocompetentes. Entre os sinais verificados no exame físico, a rigidez de nuca é o mais comum. A alteração do estado mental manifesta-se como confusão ou letargia, mas pode haver quadro comatoso. O estado de irresponsividade, evoluindo para óbito, é a progressão natural da meningite bacteriana aguda não tratada.

A rigidez de nuca é relatada como uma dificuldade para mover o pescoço (“pescoço duro”). Avalia-se essa condição com o paciente em decúbito dorsal, flexionando sua cabeça a fim de tentar encostar o queixo no peito e sentindo a resistência involuntária. Devem ser diferenciadas resistência passiva de ativa e limitações da flexão da cabeça em pacientes idosos por doenças osteomusculares.

O sinal de Kernig (Fig. 96.3) é a resistência para estender a perna com o paciente na posição supina e com a coxa flexionada. Outro sinal de irritação meníngea é o sinal de Brudzinski (Fig. 96.4), no qual o doente flexiona as coxas e as pernas pela tentativa do examinador de fletir a cabeça na posição supina.

Deve-se ressaltar que a manifestação de meningismo não ocorre exclusivamente em casos de doença infecciosa. Qualquer doença com acometimento meníngeo pode desenvolver-se com forma clínica semelhante, como meningite carcinomatosa e autoimune e hemorragia subaracnoide.

A hipertensão intracraniana pode manifestar-se concomitantemente ao processo meníngeo, ocasionando papiledema bilateral e paresia do sexto nervo craniano (um falso sinal localizador). Outros nervos cranianos podem ser afetados no início da doença, devido à irritação direta no espaço do líquido cerebro-

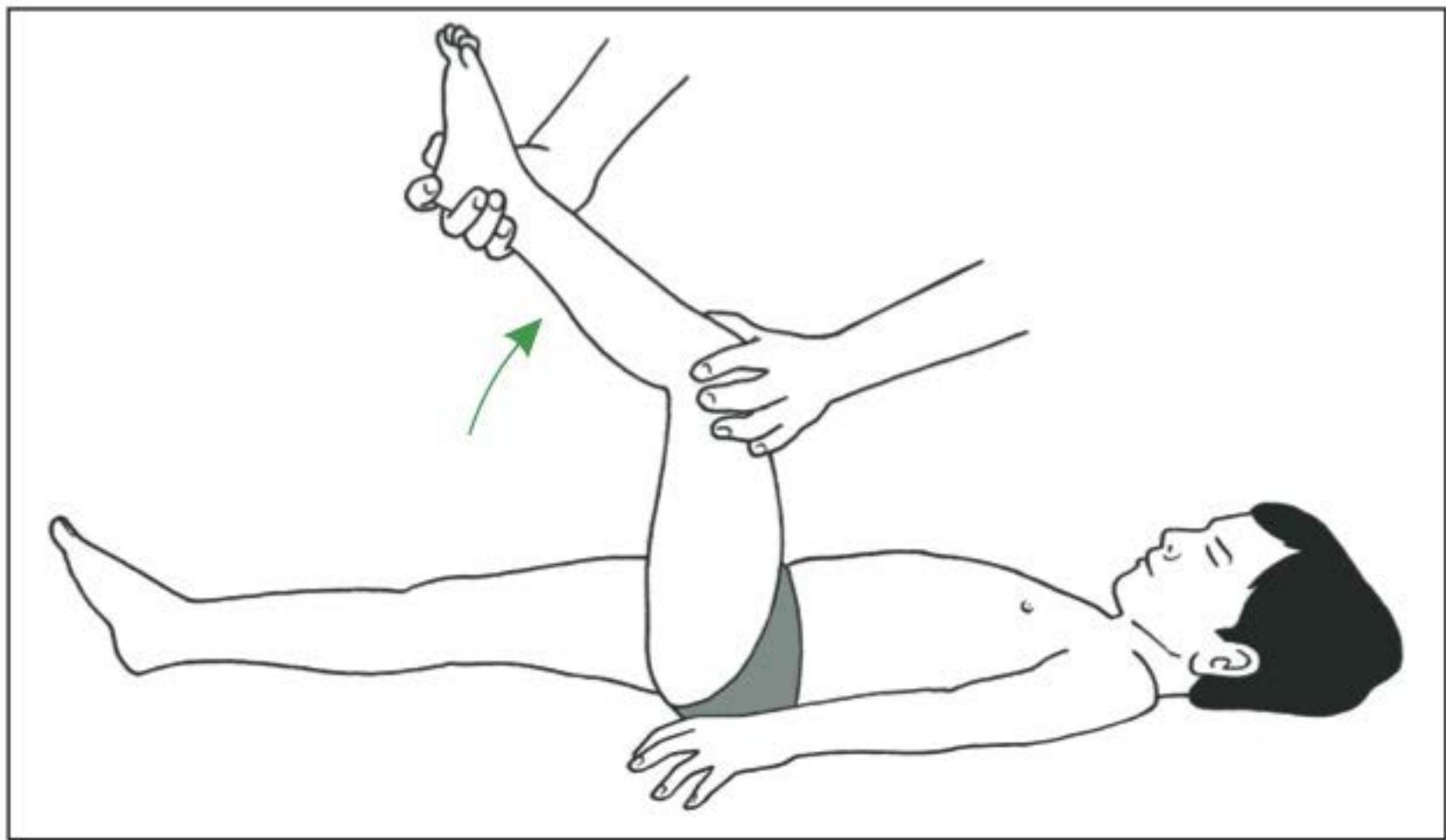


FIGURA 96.3
Sinal de Kernig. Paciente em posição supina, com quadril fletido a 90°. O joelho não pode ser totalmente estendido.

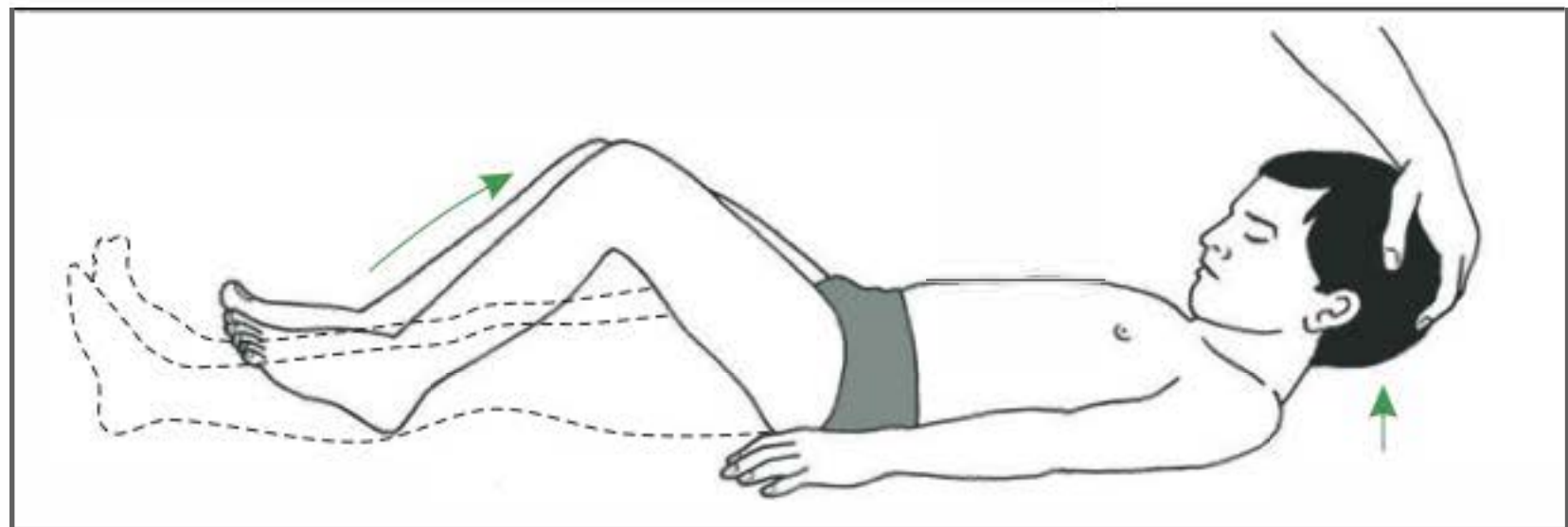


FIGURA 96.4
Sinal de Brudzinski.

pinal (LCS) ou ao processo vasculítico. Sinais focais e crises convulsivas acometem até 30% dos indivíduos. A perda auditiva é uma das complicações tardias da doença bacteriana.

As meningites virais também se desenvolvem com quadro clínico agudo, mas com manifestações clínicas menos intensas do que na bacteriana. Os pacientes com meningite viral apresentam melhor estado geral e um curso da doença mais benigno.

■ Diagnóstico

Realiza-se o diagnóstico por meio de quadro clínico sugestivo e achados do líquido cerebrospinal (Tab. 96.2).

Em casos de meningite bacteriana, os exames que definem o diagnóstico em relação ao líquido cerebrospinal são o bacterioscópico (positivo em cerca de metade dos casos) e o bacteriológico (culturas positivas em aproximadamente dois terços dos casos). Uma relação de glicose LCS sérica menor do que 0,3 sugere o diagnóstico. Hemoculturas também auxiliam na determinação do agente etiológico.

Em casos de meningite viral, o diagnóstico etiológico é confirmado atualmente com o uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do vírus.

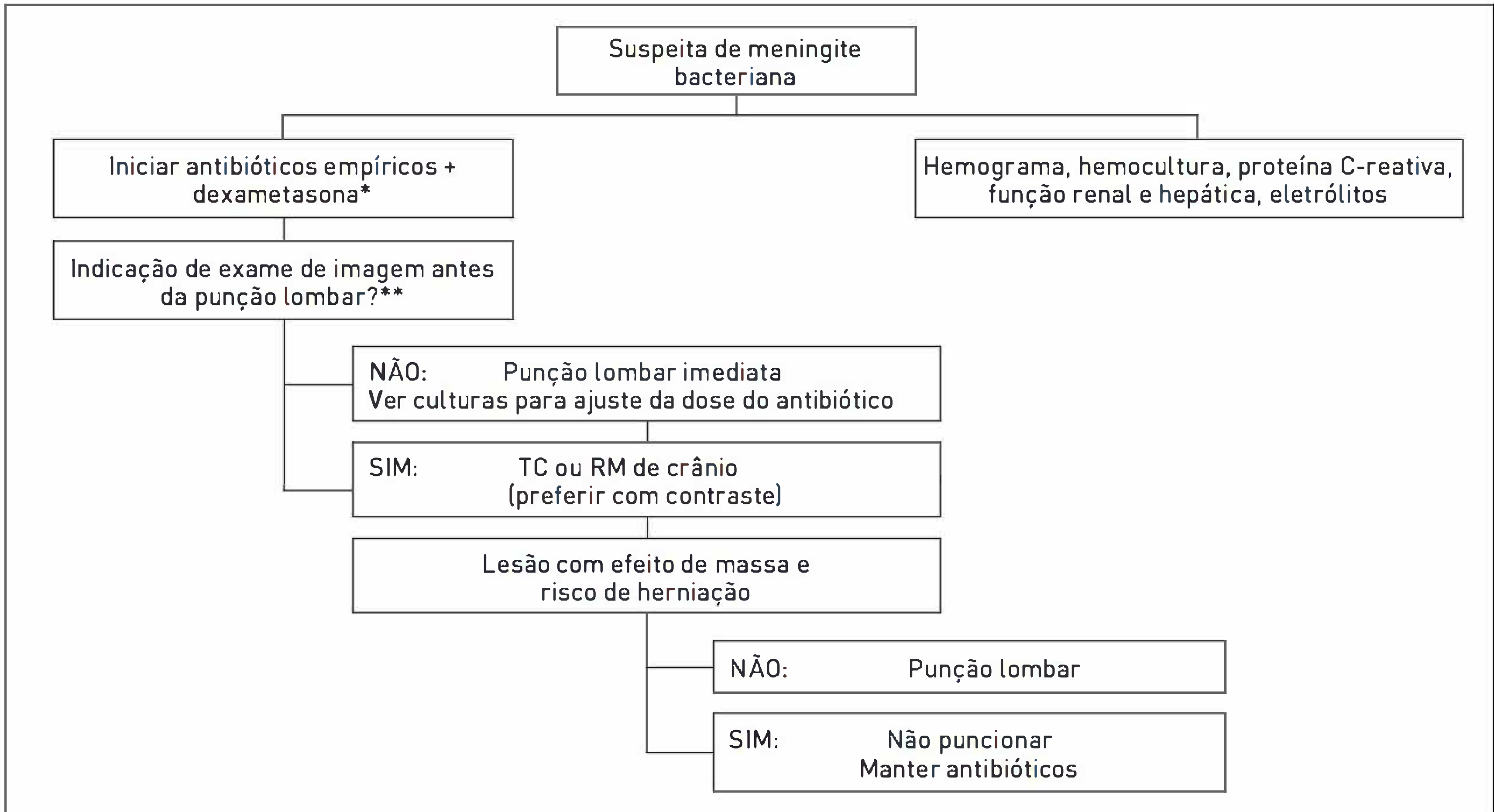


FIGURA 96.5
Algoritmo para manejo de pacientes com suspeita de meningite bacteriana.

* Dexametasona: deve-se administrar 15 a 20 minutos antes da primeira dose do antibiótico ou concomitante (dose: 0,15 mg/kg, IV, a cada 6 horas, por 4 dias). Evidenciou benefício na morbidade da meningite por pneumococo.

** Recomenda-se exame de imagem previamente à punção lombar para pacientes comatosos, imunodeprimidos, com sinais focais ou papiledema. Alguns ainda aconselham exame de imagem para idosos.

TABELA 96.3 Recomendações para o tratamento antimicrobiano empírico de pacientes com meningite bacteriana de acordo com a situação clínica

Condições predisponentes	Patógenos	Antibióticos
Neonatos	<i>Streptococcus</i> do grupo B, <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina + cefotaxima ou aminoglicosídeo
Crianças e adultos – comunidade	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina de terceira geração (+/- vancomicina)
Otite, sinusite, mastoidite	<i>Streptococcus</i> spp. Bacilos gram-negativos, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, <i>Staphylococcus aureus</i>	Cefalosporina de terceira e quarta geração + vancomicina + meropenem ou metronidazol
Mais de 55 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , bacilos gram-negativos, <i>Listeria monocytogenes</i>	Cefalosporina de terceira ou quarta geração + vancomicina + ampicilina
Endocardite	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , grupo HACEK, <i>Enterococcus</i>	Cefalosporina de terceira e quarta geração + vancomicina
Imunossuprimidos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de terceira e quarta geração + vancomicina + ampicilina
Pós-cirurgia	<i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> , bacilos gram-negativos	Cefepima ou meropenem + vancomicina
Cateter intraventricular	<i>Staphylococcus</i> , bacilos gram-negativos	Meropenem ou ceftazidima + vancomicina

HACEK: *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

TABELA 96.4 Recomendações de doses para os antibióticos utilizados

Antibiótico	Dose diária (dividido a cada intervalo)
Ampicilina	Neonatos: 150 mg/kg/dia (a cada 8 h) Crianças: 300 mg/kg/dia (a cada 6 h) Adultos: 12 g/dia (a cada 4 h)
Cefepima	Crianças: 150 mg/kg/dia (a cada 8 h) Adultos: 6 g/dia (a cada 8 h)
Cefotaxima	Neonatos: 100-150 mg/kg/dia (a cada 8-12 h) Crianças: 225-300 mg/kg/dia (a cada 6-8 h) Adultos: 8-12 g/dia (a cada 4-6 h)
Ceftriaxona	Crianças: 80-100 mg/kg/dia (a cada 12 h) Adultos: 4 g/dia (a cada 4-6 h)
Gentamicina	Neonatos: 5 mg/kg/dia (a cada 12 h) Crianças: 7,5 mg/kg/dia (a cada 8 h) Adultos: 5 mg/kg/dia (a cada 8 h)
Meropenem	Crianças: 120 mg/kg/dia (a cada 8 h) Adultos: 6 g/dia (a cada 8 h)
Nafcilina	Neonatos: 75 mg/kg/dia (a cada 8-12 h) Crianças: 200 mg/kg/dia (a cada 6 h) Adultos: 9-12 g/dia (a cada 4 h)
Penicilina G	Neonatos: 0,15-0,2 mU/kg/dia (a cada 6 h) Crianças: 0,3 mU/kg/dia (a cada 4 h) Adultos: 2,4 milhões µn/dia (a cada 12-24 h)
Rifampicina	Crianças: 10-20 mg/kg/dia (a cada 12-24 h) Adultos: 600-1200 mg/dia (a cada 12 h)
Vancomicina	Neonatos: 20-30 mg/kg/dia (a cada 8-12 h) Crianças: 40-60 mg/kg/dia (a cada 6 h) Adultos: 45-60 mg/kg/dia (a cada 6-12 h)

A TC ou a RM podem evidenciar impregnação meníngea pelo contraste, sugerindo o diagnóstico, mas não são essenciais. Esses exames devem ser realizados antes da punção lombar nas condições citadas anteriormente.

■ Tratamento

Considera-se a meningite bacteriana uma emergência médica, devendo ser instituído, tratamento o mais breve possível (Fig. 95.5 e Tabs. 96.3 e 96.4).

A duração do tratamento depende do germe envolvido

- *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Streptococcus* do grupo B: 10 a 14 dias.
- *N. meningitidis*: 7 dias.
- *L. monocytogenes* e *Enterobacteriaceae*: 4 semanas.

Obs.: A repetição do exame do líquido cefalorraquidiano não é recomendada rotineiramente. Deve ser realizada se houver suspeita de falha terapêutica.

O tratamento da meningite viral é de suporte, com analgesia e antitérmicos. Quando a apresentação do líquido cefalorraquidiano inicial é de predomínio neutrofílico, pode-se repetir o exame em 24 a 48 horas para documentação da “virada de celularidade”, com a passagem para predomínio linfomonocítico. Os pacientes com condições de realizar acompanhamento domiciliar do ponto de vista social e que apresentam resposta satisfatória ao uso de medicamentos por via oral podem ser liberados para casa.

■ Prevenção e quimioprofilaxia

A vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* foi introduzida em 1999 como rotina no calendário vacinal da criança, com grande impacto na incidência de doenças invasivas desse germe. Também constam no calendário infantil as vacinas contra meningococo sorotipo C e pneumococo 10 conjugada. As vacinas contra outras causas menos comuns de acometimento meníngeo, como caxumba (parotidite e orquite associadas) e poliomielite (principalmente doença do neurônio motor), já estão bem estabelecidas no calendário.

Para idosos (indivíduos com mais de 60 anos), é recomendada a vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica), em especial para os que vivem em ambientes fechados (p. ex., asilos, casas de repouso) e com comorbidades clínicas. Deve-se realizar apenas uma dose de reforço cinco anos após a dose inicial.

A profilaxia da doença meningocócica, após identificação de um caso, envolve o isolamento do paciente por

24 horas depois de iniciar a administração de antibiótico e a execução de quimioprofilaxia nos indivíduos próximos e nas pessoas que entraram em contato com secreção respiratória do paciente. Deve-se realizar essa profilaxia o mais breve possível, e regimes antimicrobianos incluem ceftriaxona, rifampicina ou ciprofloxacino.

Existem indicações específicas para quimioprofilaxia em casos de contatos de pacientes com meningite por *H. influenzae* tipo B, que devem ser consultadas a cada caso. Como regra, contatos domiciliares, na presença de crianças com menos de 4 anos de idade, devem receber quimioprofilaxia, sendo a droga de escolha a rifampicina.

ENCEFALITES E MIELITES

■ Definição, etiologia e epidemiologia

As encefalites englobam os quadros de acometimento do parênquima cerebral, focal ou difuso, sem a formação de lesões expansivas. Os agentes mais comuns nessa forma de doença são os vírus (Tab. 96.1). No entanto, praticamente todos os agentes infecciosos podem desenvolver, em algum grau, acometimento focal ou difuso do parênquima, apresentando manifestações clínicas idênticas às de encefalites virais.

As mielites são doenças do parênquima medular que apresentam manifestações de um ou mais tratos ascendentes ou descendentes. Essas condições podem ou não ocorrer concomitantemente a quadro de encefalite (encefalomielite).

Os quadros de encefalites e mielites podem ser divididos em infecciosos (doença viral ativa) e pós-infecciosos (dias a semanas após a infecção inicial).

Muitas vezes, o processo infeccioso e inflamatório afeta o espaço do líquido cefalorraquidiano, ocasionando a síndrome clínica de meningoencefalite.

Nos casos de encefalite, o agente mais observado, incluindo imunocompetentes, é o vírus herpes simples tipo 1. O HIV é outro vírus frequente que pode causar quadro de encefalite por si só.

Como a maioria das doenças infecciosas do SNC, também as encefalites são mais comuns em pacientes imunodeprimidos, em especial a encefalite por citomegalovírus e a encefalite toxoplásmica.

■ Patogênese

Como em casos de meningites agudas, o acometimento viral do SNC ocorre por diversas portas de entrada, como trato respiratório e gastrointestinal, genital e nervos periféricos. A resposta inflamatória do hospedeiro desencadeia a síndrome clínica. Acredita-se que ocorra uma resposta inflamatória por autoimunidade nas encefalites pós-infecciosas.

■ Sinais e sintomas

Os sinais e os sintomas de pacientes com encefalites e mielites são os seguintes:

- Hipertensão intracraniana
- Alterações de comportamento
- Depressão do sensorio
- Cefaleia

■ Quadro clínico

Geralmente de instalação aguda ou subaguda, as encefalites podem cursar com manifestações difusas das funções corticais, como alterações de comportamento, depressão do sensorio e quadro confusional. Febre e cefaleia também ocorrem junto com a infecção. Quando o processo afeta as meninges, além do parênquima, sinais meníngeos podem ser observados. Os achados focais são mais comuns nas encefalites do que nas meningites. A hipertensão intracraniana e as síndromes de herniação evidenciam o processo inflamatório e o edema que alguns pacientes apresentam.

O quadro clínico de mielite infecciosa ou pós-infecciosa em geral se desenvolve com a mielite transversa, em que as manifestações ocorrem devido à interrupção dos tratos ascendentes e dos descendentes da medula, com nível sensitivo e paresia/plegia abaixo do nível acometido, junto com a ocorrência de alterações esfinterianas. Hoje raramente, a poliomielite cursa com alterações do corno anterior da medula, paresia focal e atrofia muscular.

As encefalites e as mielites pós-infecciosas tendem a se manifestar em dias ou poucas semanas após um quadro de infecção viral ou vacinação (p. ex., sarampo).

■ Diagnóstico

Além do quadro clínico, o exame de imagem é essencial nesses casos. O método de escolha é a RM de crânio e/ou medula, que evidencia hipersinal no parênquima cerebral e medular nas sequências T2 e FLAIR, com ou sem realce discreto ou giriforme por gadolínio e restrição na difusão. O padrão mais específico é o da encefalite herpética, que afeta o sistema límbico, com hipersinal nos polos temporais de forma assimétrica, giro do cíngulo e ínsula (Fig. 96.6).

Deve-se executar coleta de líquido cefalorraquiano para o diagnóstico etiológico, por meio de PCR viral. Os parâmetros de líquido cefalorraquiano comumente observados em casos de meningoencefalites estão na Tabela 96.2. Ressalta-se que, nos casos de acometimento exclusivo do parênquima cerebral, o líquido cefalorraquiano pode estar normal, não devendo ser descartado o diagnóstico com base apenas nesse exame.

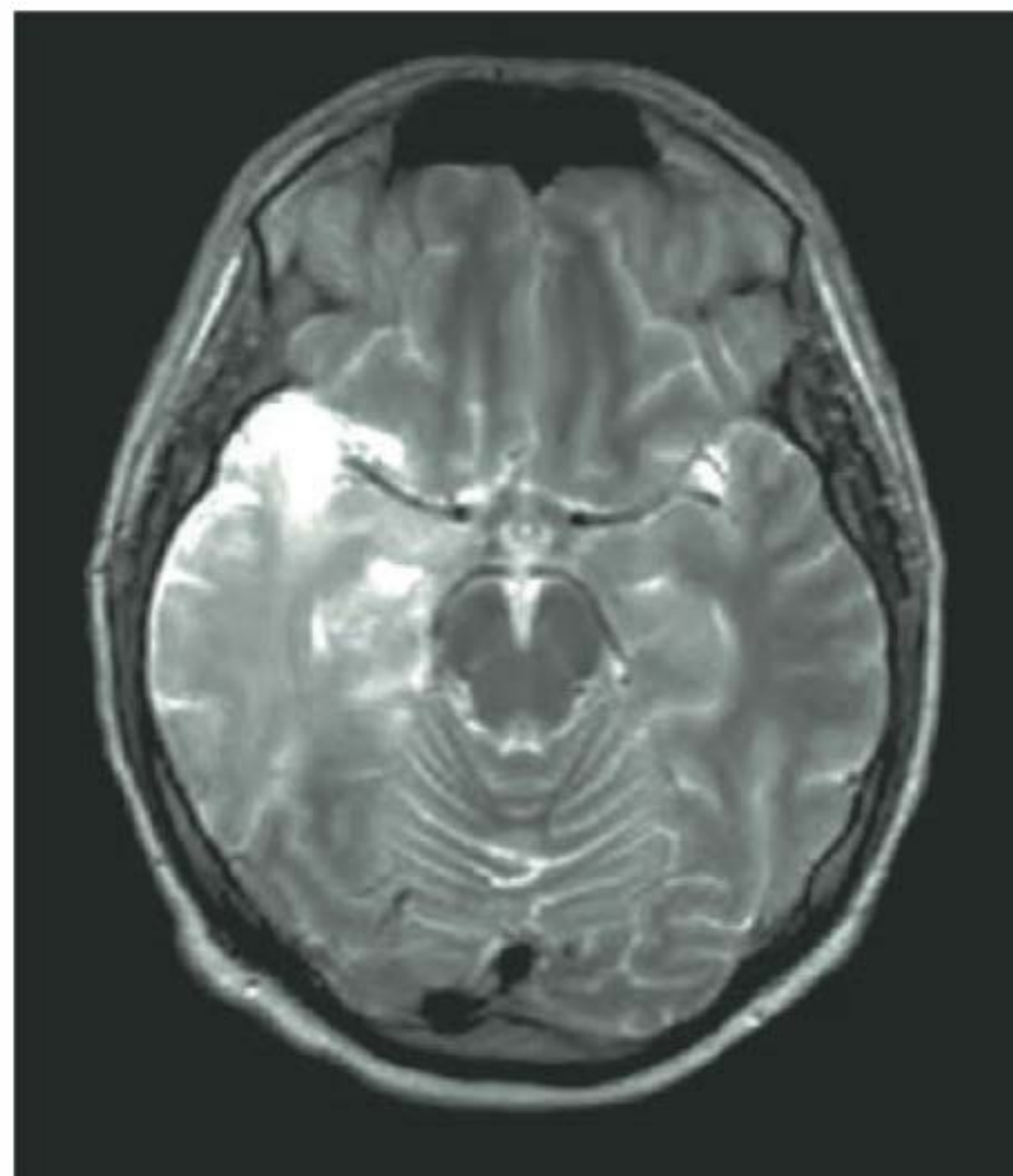


FIGURA 96.6

Encefalite herpética evidenciando hiperintensidade na ressonância magnética nuclear, em T2, no lobo temporal direito.

■ Tratamento

O manejo principal, em grande parte dos casos, baseia-se na terapia de suporte, atentando-se para a via aérea nos casos de depressão do sensorio, alterações autonômicas e infecções secundárias. No entanto, em algumas etiologias, o tratamento específico pode ser essencial e salvar a vida do paciente, como na encefalite herpética.

Tratamento específico de encefalites virais:

- Herpes simples: aciclovir IV, 10 mg/kg, a cada 8 horas, por 14 a 21 dias.
- Varicela-zóster: aciclovir IV, 10 a 12 mg/kg, a cada 8 horas, por 14 dias.
- Citomegalovírus: ganciclovir IV, 5 mg/kg, a cada 12 horas, por 14 a 21 dias.
- HIV: antirretrovirais (consultar infectologista).

TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

■ Definição e epidemiologia

A tuberculose do SNC é uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. No SNC, pode apresentar a forma de meningite ou abscessos tuberculosos (tuberculoma, [Fig. 96.7]). Também o acometimento da coluna vertebral (mal de Pott) pode causar dano neurológico por meio de compressão medular.

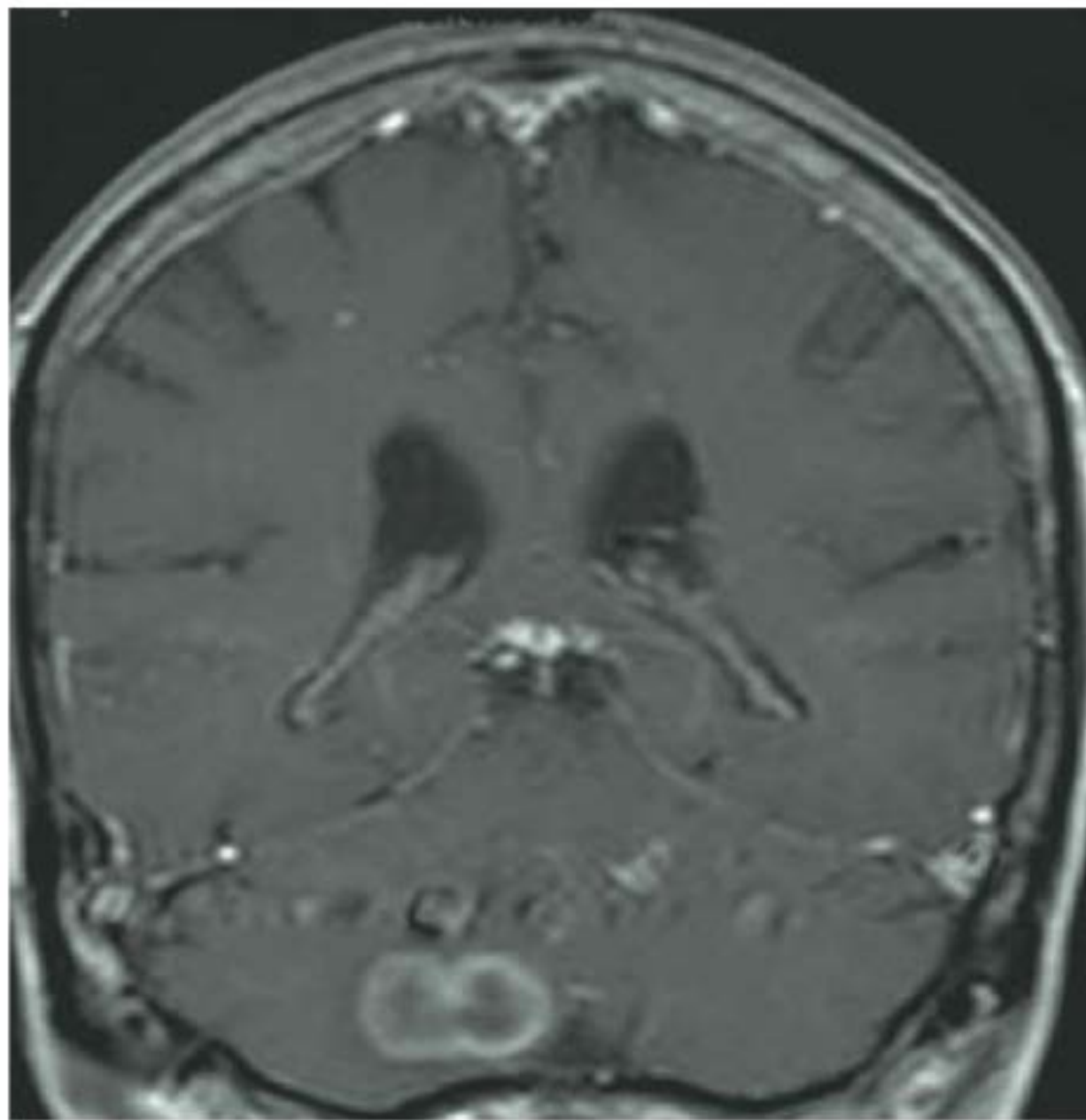


FIGURA 96.7

Ressonância magnética nuclear de crânio com contraste em paciente com abscesso tuberculoso (tuberculoma) no cerebelo.

Essa doença afeta principalmente pacientes com algum grau de imunodepressão e é mais comum em países em desenvolvimento, onde a tuberculose pulmonar também é mais frequente. Tanto a meningite tuberculosa quanto a fúngica (em especial a criptocócica) apresentam maior incidência em pacientes com Aids. No entanto, é importante frisar que pessoas sem defeitos no sistema imune ainda podem ser afetadas por essas doenças.

■ Patogênese

A infecção do SNC ocorre por disseminação hematogênica após infecção primária pulmonar, com comprometimento do parênquima encefálico. Essas lesões podem formar abscessos ou romper para o espaço subaracnoide, causando meningite.

Inicialmente, as complicações neurológicas da meningite tuberculosa são causadas pela reação de hipersensibilidade que ocorre no espaço subaracnoide quando proteínas são liberadas pela ruptura do granuloma. O exsudato fica localizado nas cisternas basais e ao redor de nervos cranianos e vasos sanguíneos. O líquido cerebrospinal pode ficar bloqueado e gerar um quadro de hidrocefalia. As manifestações clínicas dos abscessos tuberculosos são secundárias ao efeito expansivo da lesão e do edema circunjacente.

■ Quadro clínico

A doença no SNC pode não ocorrer concomitantemente a doença ativa em outros sistemas, sendo a suspeita clínica essencial para o diagnóstico.

O quadro de tuberculoma é semelhante às apresentações de outras lesões abscedidas, com sinais e sintomas focais, crises convulsivas e alterações do sensorio, podendo apresentar início agudo. A febre é um achado pouco comum.

A meningite tuberculosa geralmente se desenvolve de forma insidiosa, apresentando-se como um quadro crônico (> 4 semanas) de cefaleia e sinais meníngeos e de hipertensão intracraniana.

A apresentação clínica em pacientes infectados pelo HIV é similar à de pacientes imunocompetentes. Entretanto, naqueles, é mais provável a apresentação com líquido cerebrospinal acelular e lesões tumorais (Fig. 96.7).

Classicamente, o quadro clínico da meningite tuberculosa não tratada é dividido em três fases

- **Fase 1:** apresentam-se sintomas e sinais inespecíficos de quadro infeccioso, durando cerca de uma a duas semanas.
- **Fase 2:** surgem sintomas e sinais de irritação meníngea, alteração de nervos cranianos (geralmente o terceiro e o sexto), podendo haver extrapiramidismo ou alterações de fala.
- **Fase 3:** sinais focais são mais comuns, bem como as crises convulsivas. Há quadro de meningismo mais acentuado e alteração significativa do sensorio, evoluindo para estupor e coma.

■ Diagnóstico

O tuberculoma, como a maioria das lesões infecciosas parenquimatosas, não apresenta característica patognomônica nos exames de imagem. Dessa forma, o diagnóstico, nesses casos, costuma ser presuntivo, após resposta terapêutica com tuberculostáticos. A realização de biópsia cerebral proporciona o diagnóstico definitivo, mas seu rendimento é baixo. Achados sugestivos de tuberculose em outros órgãos (cavernas no raio X de tórax, microabscessos esplênicos, purified protein derivative (derivado proteico purificado [PPD]) forte reator, etc.) são pesquisados como apoio diagnóstico, mas não confirmam nem excluem o quadro.

Confirma-se o diagnóstico da meningite tuberculosa por meio de isolamento do germe no líquido cerebrospinal por pesquisa de BAAR, cultura de micobactéria ou PCR. Achados liquóricos sugestivos constam na Tabela 96.2.

■ Tratamento

O tratamento com tuberculostáticos (Tab. 96.5) é mais prolongado na doença do SNC. Isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida são utilizados durante dois

TABELA 96.5 Tratamento de pacientes com tuberculose do sistema nervoso central

Droga	Dose diária		Penetrância no SNC	Toxicidade
	Criança (mg/kg/dia)	Adulto (mg/kg/dia)		
Isoniazida (INH)	10-15	300 mg/dia	100%	Hepatite, neuropatia periférica
Rifampicina	10-20	600 mg/dia	10-20%	Hepatite
Pirazinamida	30-40	30	100%	Gota, <i>rash</i>
Etambutol	20	15-25	Mínima	Neuropatia óptica

meses. Após, isoniazida e rifampicina completam um total de 9 a 12 meses. Recomenda-se o uso de dexametasona intravenosa para pacientes com alteração de consciência, papiledema, sinal neurológico focal, princípio de herniação cerebral, bloqueio espinal ou hidrocefalia.

ABSCESSO CEREBRAL BACTERIANO

■ Definição e patogenêse

O abscesso cerebral bacteriano é definido como uma área de exsudato purulento, delimitada por uma cápsula secundária a uma infecção bacteriana do parênquima cerebral. Essa doença é relativamente rara. Os principais germes isolados nos casos de abscessos são os *estreptococos*, mas diversos outros agentes já foram observados. A etiologia depende, em grande parte, do modo de inoculação do germe, sendo a rota de contiguidade por infecções de ouvido ou seios paranasais, a disseminação hematogênica e a inoculação direta por trauma ou a neurocirurgia as mais comuns.

Em adultos, otite média e sinusite são os principais fatores de risco para a formação de abscessos. Em crianças, otite média e doença cardíaca congênita cianótica são as principais condições associadas. Até 30% dos abscessos cerebrais são criptogênicos. Existem basicamente quatro estágios no desenvolvimento de um abscesso, descritos na Tabela 96.6.

Abscessos cerebrais podem ocorrer como consequência ou complicação de:

- Otites, mastoidites, sinusites, infecções dentárias
- Trauma craniano aberto
- Procedimentos neurocirúrgicos
- Rota hematogênica (p. ex., infecções pulmonares, infecções de pele, osteomielite, coleções purulentas intra-abdominais e pélvicas, endocardite infecciosa)
- Doenças cardíacas congênitas

TABELA 96.6 Achados patológicos nos quatro estágios do abscesso

Estágio	Achados patológicos
1, Cerebrites inicial (1º a 3º dias)	Edema focal e inflamação composta por polimorfonucleares, células do plasma, linfócitos e macrófagos com e sem necrose no centro. Margens mal-definidas, sem evidência de formação de uma cápsula.
2, Cerebrites tardia (4º a 9º dias)	Área bem definida de inflamação apresentando grande centro necrótico com coleção de macrófagos e fibroblastos ao redor. Acentuado aumento de proliferação vascular e sinais precoces de formação capsular.
3, Abscesso inicial (10º a 14º dias)	Pequena área de necrose central com fibroblastos, camada de lipídeos, macrófagos ao redor e cápsula de colágeno madura.
4, Abscesso tardio (além do 14º dia)	Centro de necrose, com camada de inflamação em uma densa cápsula de colágeno. Acentuados gliose e astrócitos com menos edema.

■ Quadro clínico

Geralmente, os abscessos cerebrais bacterianos apresentam um quadro clínico inespecífico, em especial no início da doença, com cefaleia, mal-estar e depressão do sensorio. A ocorrência de febre é menos comum (cerca de metade dos casos). Os abscessos podem manifestar-se com sinais focais secundários ao local afetado, como paresias, afasia e déficits sensitivos. Crises convulsivas também podem ocorrer. O edema ao redor da lesão contribui para o quadro.

Deve-se pesquisar outras infecções como origem da doença (sinusites, otites, infecções dentárias). A história de trauma encefálico aberto e neurocirurgia também predispoem a esse tipo de infecção.

Diferentemente dos abscessos cerebrais, que acometem diretamente o parênquima, os abscessos da região

espinal localizam-se geralmente no espaço epidural. As manifestações incluem dor na região da coluna e sintomas e sinais de compressão medular.

■ Diagnóstico

Por apresentar quadro clínico inespecífico, o diagnóstico baseia-se nos achados de imagem e de laboratório.

Deve-se procurar isolar o germe por meio de obtenção de material dos locais sugestivos de infecção primária (otite, sinusite, etc.) e hemocultura. Como regra, não se deve realizar punção lombar nesses casos. Dificilmente o germe é isolado no líquido cefalorraquidiano, que apresenta alterações discretas e inespecíficas (pleocitose e aumento de proteínas). O benefício no diagnóstico é pequeno, e o risco de herniação (se houver lesões com efeito de massa) é considerável.

A realização de exame de imagem é fundamental para o diagnóstico. Achados característicos são apresentados nas Tabelas 96.7 e 96.8 e na Fig. 96.8.

Em abscessos em que se pode executar biópsia (ver Tratamento), o isolamento do germe confirma o diagnóstico.



FIGURA 96.8
Abscesso bacteriano com realce anelar e edema adjacente em tomografia computadorizada com contraste.

TABELA 96.7 Achados tomográficos de pacientes com abscesso cerebral bacteriano

Modalidade de imagem	Cerebrite inicial	Cerebrite tardia	Abscesso
TC sem contraste	Área de hipodensidade focal	Aumento da área de hipodensidade	Semelhante ao da cerebrite tardia
TC com contraste	Realce anelar irregular; fase tardia impregna o centro da lesão	Aumento do realce anelar, ainda irregular; segue impregnação central tardia	Realce anelar fino; sem impregnação central

TABELA 96.8 Achados observados na ressonância magnética nuclear em casos de abscesso cerebral

Modalidade de imagem	Cerebrite inicial	Cerebrite tardia	Abscesso inicial	Abscesso tardio
T1 sem contraste	Lesão hipointensa	Centro hipointenso, borda iso-hiperintensa com edema periférico hipointenso	-	-
T1 com contraste	Sem realce ou realce nodular	Realce anelar com extensão para o centro	Realce anelar fino, sem extensão para o centro	Semelhante ao abscesso inicial
T2	Lesão hiperintensa	Centro hiperintenso com borda hipointensa e edema periférico hiperintenso	Centro hiperintenso, borda hipointensa com edema periférico hiperintenso	Semelhante ao abscesso inicial, exceto pela perda da borda hipointensa
FLAIR	Lesão hiperintensa	Semelhante ao T2	Semelhante ao T2	Semelhante ao abscesso inicial
Difusão	Sem restrição	Restrição irregular	Restrição da zona central	Semelhante ao abscesso inicial

■ Tratamento

Idealmente, deve-se executar como abordagem inicial a biópsia estereotáxica para cultura do germe. Após a biópsia, administram-se antimicrobianos imediatamente, de forma empírica, conforme a condição clínica associada (Tab. 96.9).

Em casos de abscessos com efeito de massa significativo ou falha clínica, deve-se tentar ressecção cirúrgica.

NEUROSSÍFILIS

■ Definição e epidemiologia

A sífilis é uma infecção multissistêmica causada pela bactéria *Treponema pallidum*. É transmitida por via sexual por meio do contato com lesões primárias, por via transplacentária ou por transfusão sanguínea.

A neurosífilis é definida como qualquer evidência direta ou indireta da existência do *T. pallidum* no líquido cefalorraquiano ou no parênquima cerebral. Com a epidemia de Aids, a incidência das manifestações neurológicas da sífilis está aumentando.

■ Quadro clínico

Diversas formas de acometimento do SNC são possíveis em casos de neurosífilis, como descrito a seguir.

TABELA 96.9 Tratamento empírico para casos de abscesso cerebral bacteriano

Condição associada	Tratamento
Otite média ou mastoidite	Metronidazol + cefalosporina de terceira ou quarta geração
Sinusite	Metronidazol + cefalosporina de terceira ou quarta geração*
Infecção dentária	Penicilina + metronidazol
Trauma penetrante ou pós-neurocirurgia	Vancomicina + cefalosporina de terceira ou quarta geração**
Infecção pulmonar	Penicilina + metronidazol + sulfonamida***
Endocardite bacteriana	Vancomicina + gentamicina
Cardiopatia congênita	Cefalosporina de terceira ou quarta geração
Desconhecida	Vancomicina + metronidazol + cefalosporina de terceira ou quarta geração

* Acrescentar vancomicina se houver suspeita de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA).
** Usar ceftazidima ou cefepima se houver suspeita de *Pseudomonas aeruginosa*.
*** Incluir sulfonamida [sulfametoxazol-trimetoprim] se houver suspeita de *Nocardia* spp.

- Neurosífilis assintomática: verificam-se líquido cefalorraquiano alterado, que inclui leve aumento de linfócitos, aumento de proteínas e um teste de VDRL positivo em um paciente sem sintomas ou sinais neurológicos.
- Meningite sífilítica: a maioria dos casos ocorre nos primeiros dois anos após a infecção primária. O início é subagudo e predominam sintomas de hipertensão intracraniana e meningite basal. Manifestações clínicas incluem *delirium*, febre, cefaleia, náuseas e vômitos, rigidez de nuca, neuropatias cranianas (mais frequentemente de sétimo e oitavo nervos), déficits neurológicos focais, anormalidades de pupila e hidrocefalia.
- Doença cerebrovascular: a neurosífilis é uma importante causa de acidente vascular cerebral em jovens, geralmente de 4 a 10 anos após a infecção primária. A sífilis meningovascular é a manifestação mais comum da neurosífilis sintomática. Os sinais focais de instalação súbita refletem o infarto cerebral causado pela doença.
- Demência sífilítica: quadro demencial que apresenta pico de incidência de 10 a 20 anos após a infecção primária. O início geralmente é subagudo, havendo curso progressivo. A doença pode afetar múltiplas funções cognitivas, ocorrendo alteração de personalidade, afeto, inteligência, linguagem e memória.
- Neurosífilis tabética: esse quadro é raro atualmente. Pode causar doença na medula e nas raízes nervosas. A manifestação inicial dos sintomas pode ser aguda, quando há lesão vascular, subaguda, na compressão medular por granulomas, e crônica, na paquimeningite hipertrófica ou *tabes dorsalis* (lesão do cordão posterior da medula). A manifestação típica da *tabes dorsalis* sífilítica inclui ataxia de marcha sensitiva, diminuição de palestesia e tato fino.
- Mielite sífilítica: é uma mielopatia inflamatória rara que apresenta início gradual, 20 a 25 anos após a sífilis primária.
- Ouvidos e olhos: otite sífilítica (com surdez assimétrica, acúfenos) e acometimento ocular (principalmente na forma de uveítes) são variantes da forma neurológica da sífilis.

■ Diagnóstico

Não há método de isolamento do *T. pallidum*, sendo os testes sorológicos a base do diagnóstico. No entanto, na lesão primária (cancro duro), pode-se realizar o diagnóstico com a pesquisa direta do treponema em campo escuro.

Os testes sorológicos podem ser agrupados nas duas seguintes categorias:

- Testes com anticorpos não treponêmicos: esses testes identificam anticorpos ligados aos lipídeos encontrados nas membranas da bactéria, usando antígenos

cardiolipínicos. Esses exames são o teste de reagína plasmática rápida (RPR) e *venereal disease research laboratory* (VDRL). Apresentam sensibilidade de 70% em casos de sífilis primária, 99% nos de secundária e mais de 90% nos de formas terciárias. Muitas causas de resultados falso-positivos são relatadas, em geral em títulos baixos (colagenoses, gravidez).

- Testes com anticorpos treponêmicos: esses testes identificam anticorpos específicos contra *T. pallidum*. Incluem teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente (FTA-Abs) e teste de micro-hemoaglutinação (MHA-TP).

É importante realizar um teste treponêmico no sangue, como o FTA-Abs, de um paciente com neurosífilis presumida, uma vez que o VDRL (comumente utilizado

em triagem de sífilis) pode tornar-se não reativo em fases tardias da sífilis, com apenas 70% dos pacientes com neurosífilis apresentando positividade nesse teste.

Havendo suspeita de neurosífilis, é necessária a execução de punção lombar para confirmação do diagnóstico. São sugeridos fluxogramas de investigação nas Figuras 96.9 e 96.10.

Tratamento

Utilizam-se altas doses de penicilina G cristalina IV (4 milhões UI, a cada 4 horas, por 10 a 14 dias).

Deve-se monitorar a resposta ao tratamento por testes séricos não treponêmicos seriados até o título ser negativo ou fixo em baixos níveis e pelo exame do líquido cerebrospinal, a cada seis meses, até os leucócitos se normalizarem.

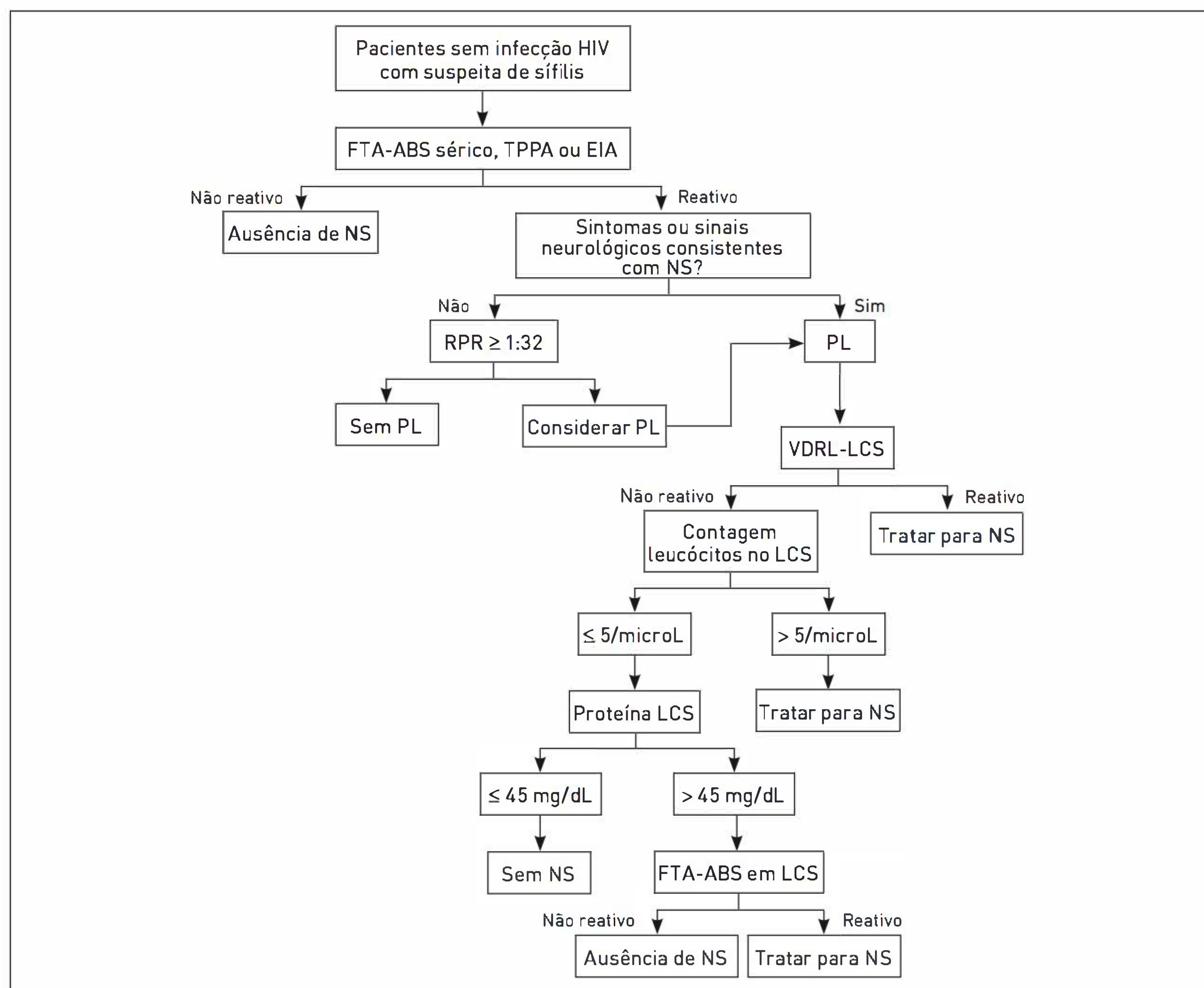


FIGURA 96.9

Algoritmo de investigação de neurosífilis em paciente sem infecção pelo HIV.

NS, neurosífilis; PL, punção lombar; LCS, líquido cerebrospinal.

Fonte: Adaptada de Marra.¹

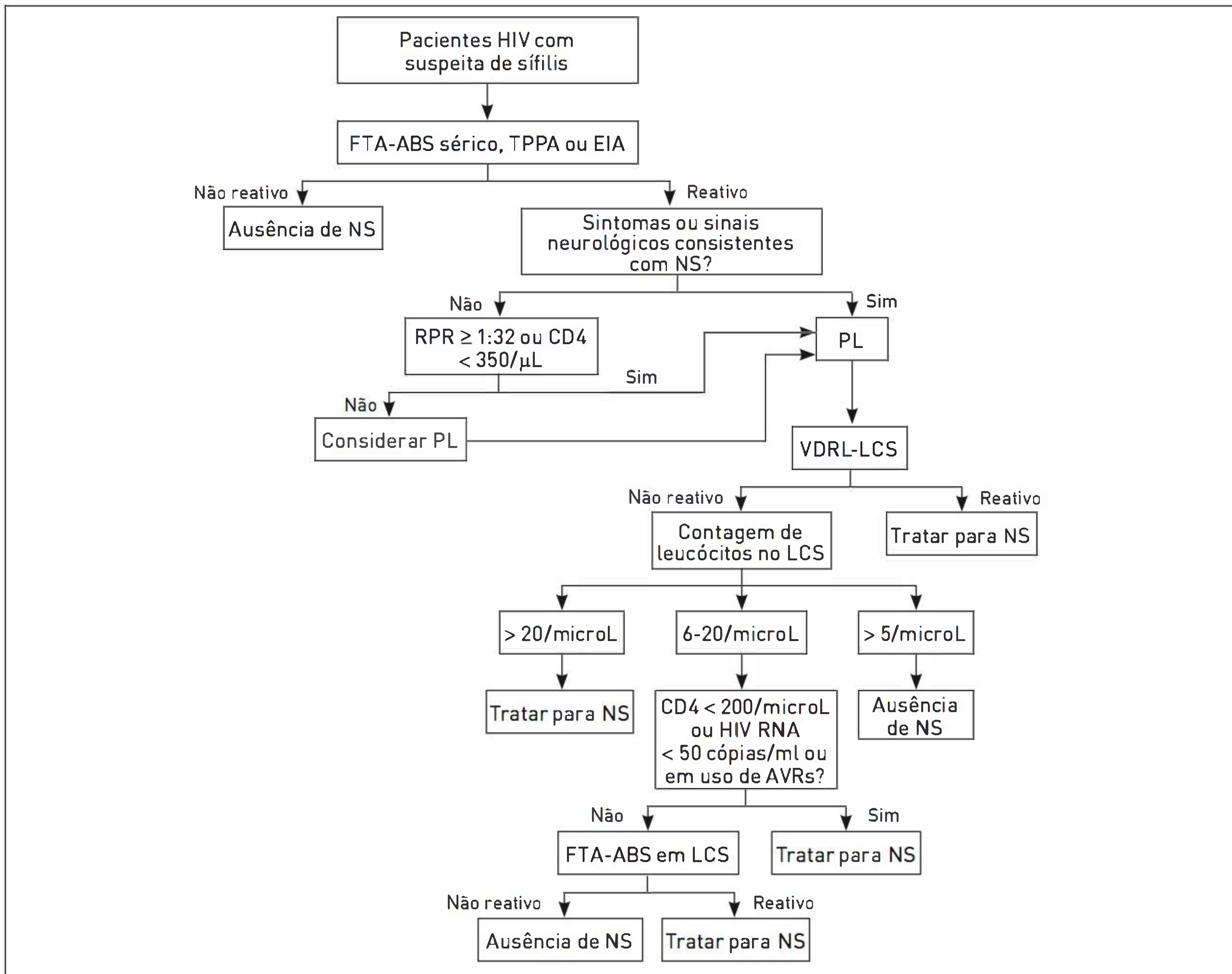


FIGURA 96.10

Algoritmo de investigação de paciente infectado por HIV na suspeita de neurosífilis.

NS, neurosífilis; PL, punção lombar; LCS, líquido cefalorraquidiano.

Fonte: Adaptada de Marra.¹

FUNGOS E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

■ Epidemiologia e patogênese

As infecções fúngicas no SNC apresentam altas taxas de morbimortalidade. O aumento da incidência nas últimas três décadas ocorreu principalmente em função da maior quantidade de pacientes que realizam transplantes de órgãos, quimioterapia potente e de pacientes graves internados em unidades de terapia intensiva.

A exposição aos fungos ocorre por inalação, ingestão ou contato com a pele. A infecção começa no tecido subcutâneo ou nos órgãos invadidos, e secundariamente há disseminação hemática até o SNC. Morfologia e tamanho do fungo, dose inoculada, virulência, composição de antígeno e imunidade do hospedeiro determinam a patologia e a gravidade da doença.

As manifestações como meningites e meningoencefalites são causadas principalmente pelos fungos filamentosos por meio de penetração na microcirculação e invasão do espaço subaracnoide. Já as lesões focais e os abscessos resultam de invasão arterial com arterite e subsequente embolização ou oclusão, enquanto extensão direta de seios paranasais, órbitas ou ouvido médio desencadeia abscesso ou granuloma nos lobos frontais e nos temporais.

■ Aspectos clínicos e diagnósticos

O aspecto mais importante é a história clínica, principalmente o tempo de doença e o contexto em que os sintomas se desenvolveram. Deve-se também coletar a história médica pregressa e a história cirúrgica, a área geográfica e o relato de viagens, bem como profissão/ativi-

dade de exposição do paciente, história de hospitalização prolongada, transplante de órgãos, uso de antibióticos de amplo espectro e imunossupressores.

As infecções fúngicas geralmente cursam com quadro crônico e indolente, em especial os quadros meníngeos. No entanto, lesões vasculares secundárias a vasculites fúngicas e lesões expansivas podem apresentar-se de forma aguda.

Com exceção de fungos endêmicos e inoculação por trauma, a infecção fúngica ocorre, na maioria dos casos, em pacientes imunocomprometidos. As principais situações de imunossupressão são as seguintes:

- Neutropenia: essa condição está tipicamente associada a *Aspergillus* spp. e a outros fungos filamentosos. A duração e a intensidade da neutropenia estão diretamente relacionadas ao risco. *Candida* spp. também estão associadas à neutropenia grave.
- Pacientes que realizaram transplante e usuários de imunossupressores (p. ex., corticoide): nesses casos, há alto risco de infecção por *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus*. As infecções fúngicas ocorrem tardiamente (média de 1,6 ano após o transplante).
- HIV/Aids: o criptococo é o fungo mais frequentemente observado nesses pacientes, geralmente sob a forma de meningite crônica.

Para estabelecer o diagnóstico definitivo, é necessário realizar identificação histopatológica ou crescimento do fungo em meio de cultura. No entanto, nem sempre é possível executar a biópsia, ou ela pode apresentar resultado inconclusivo. A realização de culturas é demorada e em geral evidencia baixo rendimento. Nos casos meníngeos, as características do líquido cefalorraquiano sugerem o diagnóstico.

CONSIDERAÇÕES SOBRE DOENÇAS ESPECÍFICAS

■ Candidíase

- Existem mais de 200 espécies de *Candida*, sendo a espécie *albicans* responsável por 90% de todas as infecções significativas.
- Doença neurológica tende a ocorrer em doentes imunodeprimidos, relacionada à candidíase sistêmica.
- As formas mais comuns são meningites e microabscessos (< 3 mm). As ocorrências de infartos cerebrais por invasão vascular e hemorragia subaracnoide por ruptura de aneurismas micóticos são mais raras.
- Realiza-se o diagnóstico por meio de demonstração de doença invasiva e achados no líquido cefalorraquiano compatíveis (no caso de meningite). Devem-se pesquisar lesões de pele, retinopatias e abscessos em

outros órgãos. Biópsia deve ser executada em lesões suspeitas.

- O tratamento é feito com anfotericina B associada à flucitocina durante várias semanas (até que haja melhora clínica, radiológica e do líquido cefalorraquiano). A administração de fluconazol é uma opção para pacientes intolerantes ao uso de anfotericina.

■ Criptococose

- Há duas espécies que causam doença e quatro sorotipos (além das formas híbridas):
 - *Cryptococcus neoformans* (sorotipos A, D e AD): correspondem a 98% das infecções e afetam indivíduos imunossuprimidos.
 - *Cryptococcus gattii* (sorotipos B e C): são mais observados em pacientes imunocompetentes.
- A maioria dos casos manifesta-se como meningite em pacientes imunossuprimidos. A cefaleia é o sintoma mais comum e progride por dias a semanas. A ocorrência de confusão, alterações de comportamento e personalidade é frequente, sendo a de febre relativamente incomum.
- O caso típico é de meningite crônica com sinais de hipertensão intracraniana (pressões de abertura na punção lombar extremamente elevada em muitos casos) em um paciente com Aids.
- As lesões parenquimatosas (criptococomas) são uma forma menos comum de apresentação.
- Deve-se considerar que esse fungo pode afetar indivíduos imunocompetentes com relativa frequência.
- O líquido cefalorraquiano evidencia pleocitose mononuclear (20 a 200 céls./mm³ em paciente sem Aids e 0 a 50 céls./mm³ em pacientes com Aids), maior quantidade de proteínas e glicose baixa ou normal. A pressão de abertura muitas vezes atinge valores superiores a 500 mmH₂O.
- Diagnóstico
 - Coloração com tinta da Índia no líquido cefalorraquiano: o organismo é observado em mais de 50% dos pacientes sem Aids e em 90% dos pacientes com Aids.
 - Aglutinação de antígenos no látex presentes no sangue ou no líquido cefalorraquiano apresentam acentuada sensibilidade e especificidade.
 - Deve-se executar biópsia cerebral nas lesões parenquimatosas em caso de dúvida diagnóstica.
- Tratamento
 - O tratamento para pacientes com Aids é realizado da seguinte forma:
 - Indução: anfotericina B (0,7 mg/kg, IV, a cada 24 horas) associada à flucitosina (25 mg/kg, VO, a cada 6 horas) por duas semanas seguidas.

- Consolidação: fluconazol (400 mg, VO, a cada 24 horas) por oito semanas.
- Manutenção: fluconazol (200 mg, VO, a cada 24 horas). Pode-se considerar a cessação do tratamento em pacientes com resposta satisfatória aos antirretrovirais e CD4 superior a 100 a 200 céls./mm³ por mais de seis meses.
- Para os pacientes que realizaram transplante, estabelece-se o seguinte tratamento:
 - Indução: anfotericina B lipossomal (3 a 4 mg/kg/dia, IV) associada à flucitocina (25 mg/kg, a cada 6 horas) durante duas semanas.
 - Consolidação: fluconazol (400 a 800 mg/dia, VO) por oito semanas
 - Manutenção: fluconazol (200 mg/dia, VO) por 6 a 12 meses.
- Os pacientes sem Aids e que não realizaram transplante devem executar o tratamento apresentado a seguir:
 - Indução: anfotericina B (0,5 a 0,8 mg/kg/dia, IV) associada à flucitocina (25 mg/kg, VO, a cada 6 horas) até que o paciente esteja afebril e apresente culturas negativas (cerca de 2 a 4 semanas).
 - Consolidação: fluconazol (400 a 800 mg/dia, VO) por oito semanas.
 - Manutenção: fluconazol (200 mg/dia, VO) por 6 a 12 meses.

■ Mucormicose

- A mucormicose é uma infecção fúngica que afeta pacientes imunossuprimidos e diabéticos na forma pulmonar ou rino-orbito-cerebral. Os gêneros mais comumente responsáveis pela doença são *Rhizopus*, *Mucor* e *Rhizomucor*.
- Essa doença acomete o SNC na forma invasiva por meio dos seios da face, com infarto e necrose tecidual. Apresenta alta mortalidade, com cerca de 50% dos pacientes evoluindo para óbito.
- O tratamento envolve ressecção cirúrgica da lesão e uso de drogas antifúngicas, sendo a anfotericina B a droga de escolha.

■ Aspergilose

- A aspergilose é uma infecção fúngica que afeta mais frequentemente pacientes com neoplasias hematológicas e que realizaram transplante de células hematopoéticas e de órgãos sólidos. A espécie mais comumente envolvida, e também a mais virulenta, é a *fumigatus*.

- A doença do SNC pode ocorrer se houver doença disseminada ou por meio de extensão direta pelos seios paranasais. Manifesta-se de várias formas patológicas: meningite, aneurisma micótico, infartos corticais e subcorticais com ou sem transformação hemorrágica, cerebrite e abscesso.
- A droga de escolha para o tratamento é o voriconazol, sendo a anfotericina B uma outra alternativa.

HIV E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O acometimento do sistema nervoso em pacientes infectados pelo HIV é extremamente variado e comum. Tanto o próprio HIV quanto as infecções oportunistas podem causar doenças neurológicas centrais ou periféricas. Um dos principais fatores determinantes para que ocorra as infecções e as síndromes associadas ao HIV é o número de células CD4 (Quadro 96.3). A seguir, constam algumas das doenças que se manifestam mais frequentemente nesses pacientes, agrupadas por locais de acometimento.

■ Encéfalo

Demência associada ao HIV

Essa doença é causada pelo próprio HIV; manifesta-se com quadro demencial subcortical, alterações motoras finas e alterações neuropsiquiátricas. Pode haver ataxia de marcha. Pode afetar pacientes que apresentam valores altos de CD4, porém é mais frequente em pacientes com valores inferiores a 100 céls./mm³. O manejo baseia-se no

QUADRO 96.3 Exemplos de acometimentos neurológicos com relação ao nível de CD4

CD4 > 500 céls./mm³

- Síndrome retroviral aguda
- Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda
- Mononeurite múltipla
- Meningite asséptica

CD4 200-500 céls./mm³

- Meningite tuberculosa
- Doença do neurônio motor
- Herpes-zóster multidermátomos

CD4 < 200 céls./mm³

- Encefalite por citomegalovírus
- LEMP
- Toxoplasmose
- Meningite criptocócica
- Demência associada ao HIV
- Mielopatia vacuolar
- Polineuropatia sensitiva distal

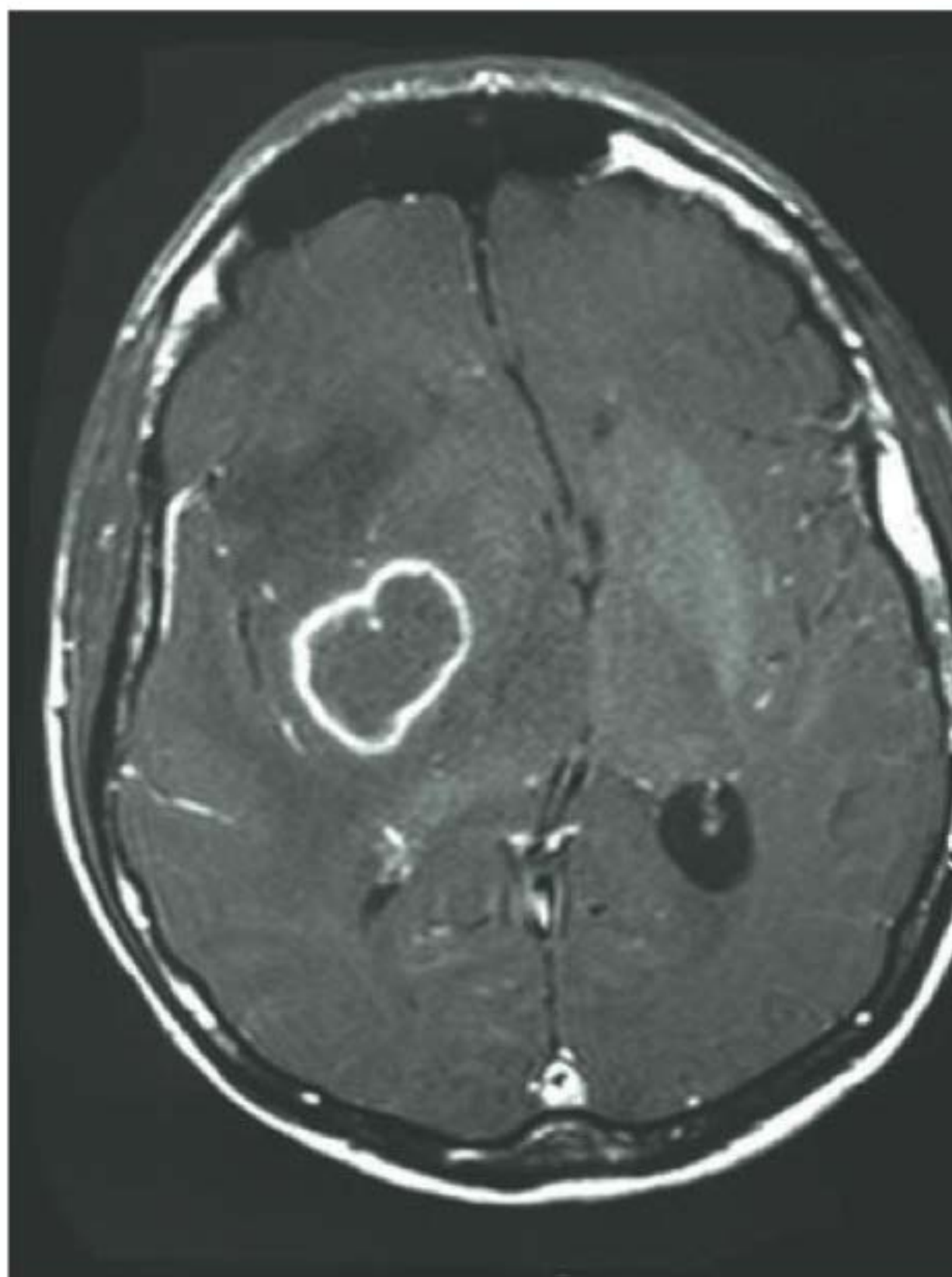


FIGURA 96.11

Toxoplasmose sob a forma de abscesso nos núcleos da base à direita em ressonância magnética nuclear com contraste (notar o efeito de massa com desvio da linha média).

controle do HIV com terapia antirretroviral, o que tende a aumentar a sobrevida e a melhorar alguns dos sintomas.

Toxoplasmose cerebral

A toxoplasmose cerebral é a mais comum das infecções oportunistas no Brasil. Causada pela reativação de infecção latente pelo *Toxoplasma gondii*, afeta pacientes com níveis baixos de CD4 (< 100 céls./mm³). Nos pacientes com Aids, tende a manifestar-se na forma de abscessos cerebrais, comprometendo a região dos núcleos da base (Fig. 96.11).

Apresentações clínicas dessa condição são cefaleia, alteração do sensorio, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana e achados focais. O diagnóstico em geral é presuntivo, realizado por meio da resposta terapêutica em pacientes com Aids, abscessos em núcleos da base com imagem típica (realce anelar e múltiplas lesões) e sorologia com IgG positivo para toxoplasma. Após 14 dias de tratamento, espera-se resposta clínica e radiológica ao menos parcial.

Executa-se o tratamento com sulfadiazina associada à pirimetamina (com reposição de ácido folínico) por, no mínimo, seis semanas, após resolução dos sinais e dos sintomas, seguidas de terapia supressiva até que se atinja um valor de CD4 maior do que 200 células por três meses. A profilaxia primária com sulfametoxazol associado a trimetoprima é indicada para pacientes com Aids e sorologia IgG positiva para toxoplasma e nível de CD4 menor do que 100 células.

Os diagnósticos diferenciais incluem linfoma primário do SNC, tuberculoma e abscessos fúngicos. A forma

encefálica é mais observada em pacientes que realizaram transplante, por vezes com acometimento de outros órgãos, como coração e pulmão (raramente).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)

A LEMP é uma doença que afeta a substância branca encefálica em diversos locais e de forma progressiva. É causada pelo vírus JC, que pode ser identificado por meio de PCR no líquido cefalorraquidiano. As manifestações clínicas são diversas, devido ao acometimento de diferentes áreas e tratos, observando-se sinais em diferentes regiões anatômicas. Além do exame do líquido cefalorraquidiano, a imagem obtida por RM sugere o diagnóstico por meio de lesões com hipersinal em FLAIR e T2, na substância branca, bilateral e assimétrica, sem realce pelo contraste. Mais comum em pacientes com CD4 baixo, a medida terapêutica restringe-se ao tratamento da doença de base com antirretrovirais.

Outras infecções oportunistas no encéfalo

A formação de abscessos incomuns em pacientes imunocompetentes é muitas vezes observada nos pacientes com Aids. As lesões parenquimatosas têm como diagnóstico diferencial toxoplasmose, tuberculomas, criptococomas, chagomas, aspergilose, linfoma e histoplasmose, entre outras mais raras. São doenças difíceis de serem diagnosticadas por meio de líquido cefalorraquidiano e imagem, sendo necessário buscar outros locais de acometimento no corpo ou recorrer à biópsia cerebral.

■ Meninges

Meningite asséptica pelo HIV

Esse tipo de meningite é uma doença comum como primeira manifestação da infecção pelo HIV, verificada muitas vezes em casos de síndrome de soroconversão. Pode afetar pacientes em qualquer estágio da doença. Deve-se atentar para o fato de que o HIV é encontrado comumente no líquido cefalorraquidiano de pacientes infectados e assintomáticos, bem como pleocitose linfocítica e aumento de proteínas. Recomenda-se testar sorologia para HIV em pacientes com meningite viral sem etiologia definida e repetir o exame em até três meses se o resultado for negativo (pela possibilidade de o vírus estar em janela imunológica).

Meningites fúngicas e tuberculosa

Essas doenças afetam principalmente pacientes com nível de CD4 baixo. A meningite fúngica mais comum é a criptocócica, diagnosticada por meio de pesquisa direta de fungos no líquido cefalorraquidiano e de existência do antígeno no líquido cefalorraquidiano e no sangue. As meningites fúngicas e tuberculosa em geral se manifestam de forma crônica.

Tipicamente, a meningite tuberculosa é apresentada como doença que acomete a base do crânio, com impregnação de meninges nesse local. Alterações de nervos cranianos são comuns.

■ Medula espinal

Mielopatia vacuolar

A mielopatia vacuolar é uma doença medular que cursa com paraparesia espástica lentamente progressiva, havendo acometimento sensitivo (geralmente sem nível evidente no tronco) e esfinteriano. Os exames de imagem podem apresentar resultados normais ou atrofia medular. Não há tratamento específico.

Infecções oportunistas

A medula espinal pode ainda ser afetada por abscessos tuberculosos e fúngicos ou mielites virais (p. ex., herpes simples, varicela-zóster, citomegalovírus).

INFECÇÕES PARASITÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As infestações parasitárias do SNC incluem diversos tipos de agentes etiológicos. Protozoários e helmintos, bem como outros agentes infecciosos, acometem o SNC de forma direta ou por meio de reações sistêmicas secundárias à infecção.

Por serem doenças muitas vezes endêmicas, saber sobre a história de exposição é de extrema importância. Também sintomas gastrointestinais auxiliam a investigação. A seguir, são apresentadas as principais doenças parasitárias nas quais ocorre acometimento do SNC no Brasil.

■ Malária

A malária é causada pelo protozoário *Plasmodium*, com quatro espécies patogênicas, sendo o *P. falciparum* o causador da forma cerebral. Transmitida pelo mosquito *Anopheles* e endêmica da região Norte do Brasil, a apresentação clínica geral é manifestada por ataques paroxísticos de febre alta, calafrio, sudorese e cefaleia. Estabelece-se o diagnóstico por meio da visualização direta por microscopia no teste da gota espessa (método oficial no Brasil).

A forma cerebral é manifestada por quadro de encefalopatia difusa, havendo comprometimento do nível de consciência, piramidalismo bilateral e crises convulsivas. Considera-se essa doença uma emergência neurológica, sendo indicado tratamento empírico precoce com artesunato e clindamicina. Em geral, há recuperação completa do quadro quando o tratamento é instituído precocemente.

A síndrome neurológica pós-malária é uma doença pós-infecciosa que afeta pacientes após um quadro clínico de malária, manifestando-se por quadros neuropsiquiátricos, convulsões, ataxia cerebelar ou tremores finos. Geralmente, seu surgimento ocorre até dois meses após a infecção inicial, e essa condição é autolimitada.

■ Doença de Chagas

Mais conhecida pelas manifestações de cardiomegalia, megacolo e megaesôfago, a doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*. Até pouco tempo atrás, a principal forma de transmissão era vetorial, por meio do inseto conhecido como barbeiro. Hoje em dia, a transmissão vertical e oral são as mais significativas.

O acometimento do SNC ocorre em pacientes com algum grau de imunossupressão. A forma aguda pode manifestar-se como meningoencefalite. Já a reativação em pacientes com Aids tende a apresentar-se na forma de abscessos chagásicos (chagomas). Indica-se o tratamento em casos de doença neurológica, utilizando-se benzonidazol durante dois meses.

■ Amebíase

A amebíase é uma doença desencadeada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*. Causa um quadro de alterações gastrointestinais que pode ser leve ou apresentar disenteria fulminante. O acometimento neurológico é uma das possíveis complicações da doença, havendo formação de abscessos cerebrais (amebomas). Deve-se suspeitar da ocorrência de amebíase se houver um quadro clínico de febre, alterações gastrointestinais, abscessos hepáticos e lesão focal no SNC. A mortalidade nesses casos complicados é alta. O tratamento inclui o uso de metronidazol e iodoquinol, com ressecção cirúrgica da lesão.

■ Neurocisticercose

A neurocisticercose é uma das principais parasitoses. Essa doença é causada pela ingestão dos ovos da *Taenia solium*, que tem o porco como participante do ciclo de vida do parasita. Já quando ocorre a ingestão da larva do parasita, a doença desencadeada é a teníase (solitária), havendo infestação do parasita no intestino do hospedeiro. Os critérios que auxiliam o diagnóstico de pacientes com neurocisticercose podem ser observados no Quadro 96.4. Existem as seis seguintes formas de cisticercose:

Parenquimatosa

Essa forma é a mais comum, apresentando um único cisto ou múltiplos. A principal manifestação clínica é a crise epilética. O cisto pode ser observado em quatro estágios:

QUADRO 96.4 Critérios diagnósticos em casos de neurocisticercose

- Absolutos: histologia, lesão cística com escólex em TC ou RM, fundoscopia com visualização do parasita.
- Maiores: lesões altamente sugestivas na imagem, sorologia por eletroimunotransferência Blot (EITB), resposta terapêutica, resolução espontânea de lesão única.
- Menores: lesões compatíveis na imagem, sorologia por Elisa, cisticercose extraneural, clínica sugestiva.
- Epidemiológicos: contato domiciliar, endemicidade.

vesicular (cisto viável, com TC evidenciando escólex excêntrico, sem realce pelo contraste), coloide (morte do cisto por tratamento ou resposta imune do hospedeiro, edema adjacente com realce pelo contraste na TC), nodular (fase de degeneração, menor realce pelo contraste) e calcificado (cisto degenerado, sem reação inflamatória, lesão nodular hiperdensa na TC [Fig. 96.12]).

Intraventricular e subaracnoide

Esses tipos de cisticercose afetam até 50% dos pacientes, sendo o quarto ventrículo o local mais acometido. As duas formas geralmente apresentam quadro de hidrocefalia, com sinais de hipertensão intracraniana. Pode, ainda, ocorrer quadro de inflamação meníngea, comumente com eosinófilos no líquido cefalorraquidiano.

Medular

Em casos de forma medular, geralmente há cistos localizados no espaço subaracnoide, apresentando sintomas

e sinais de compressão medular e dor radicular. Existe também a possibilidade de acometimento do parênquima medular, por meio de disseminação hematogênica, que tende a estar localizada na medula torácica.

Ocular

A forma ocular ocorre raramente. Pode afetar a retina (neural) ou a musculatura extraocular e a câmara anterior (extraneural). Diplopia e dor ocular são sintomas frequentes.

Extraneural

A cisticercose neural afeta o subcutâneo ou a musculatura estriada, em geral de forma assintomática. Apresenta-se como calcificações em forma de charuto em radiografias simples.

Estabelece-se o diagnóstico de neurocisticercose por meio de quadro clínico associado ao resultado obtido em exame de imagem. A radiografia simples de coxa ou crânio pode auxiliar, evidenciando calcificações. Utiliza-se a TC de crânio na forma parenquimatosa da doença, mas a RM é mais sensível para as formas intraventriculares e subaracnoides. Existem exames sorológicos no líquido cefalorraquidiano e no sangue. Raramente é necessária a biópsia das lesões.

Tratamento (Quadro 96.5)

O tratamento de escolha para pacientes que apresentam a forma parenquimatosa com cisto viável é o uso de albendazol, pela boa eficácia, menor custo e menor inte-

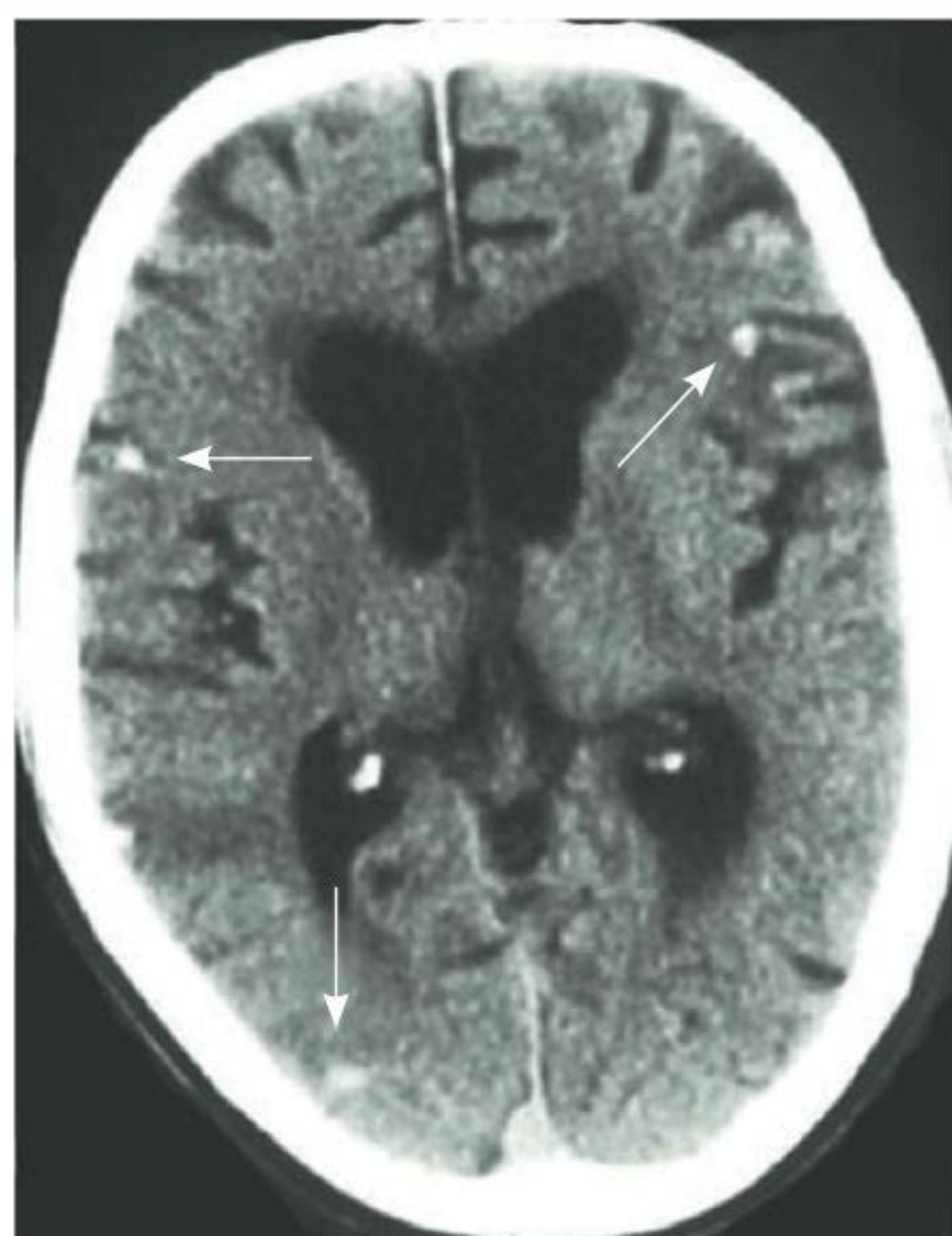


FIGURA 96.12

Tomografia computadorizada de crânio, sem contraste, evidenciando neurocisticercose calcificada (setas).

QUADRO 96.5 Sugestões de tratamento para casos de neurocisticercose

Neurocisticercose parenquimatosa

- Cistos viáveis → tratamento cisticida + corticoide
- Calcificada → DAE se crise/sem cisticidas
- Lesões com realce pelo contraste → Única: DAE, cisticidas se persistente
Múltiplas: DAE, cisticidas e corticoide

Neurocisticercose extraparenquimatosa

- Cisto intraventricular → remoção endoscópica
- Cisto subaracnoide → cisticida + corticoide; DVP se necessário
- Hidrocefalia sem cisto viável → DVP; sem cisticida
- Hidrocefalia + cisto intracraniano → DVP antes do cisticida
- Ocular → cirurgia (evitar cisticida)

Cisticercose medular → cirurgia

DAE, fármaco antiepiléptico; DVP, derivação ventriculoperitoneal.

ração medicamentosa. Utiliza-se corticoide previamente ao início da terapia a fim de evitar a reação inflamatória com a morte do cisto e suas manifestações clínicas. A administração de praziquantel é uma alternativa.

O uso de drogas anticonvulsivantes (de preferência em monoterapia) é indicado na fase inflamatória da doença, com retirada gradual após resolução clínica e radiológica. As crises epiléticas durante a fase calcificada da doença são interpretadas como crises não provocadas, devendo ser tratadas durante, pelo menos, dois anos.

As formas intraventriculares podem ser tratadas com ressecção cirúrgica por endoscopia. As formas subaracnoides são ressecadas quando acessíveis. A hidrocefalia, nesses casos, pode necessitar de derivação ventriculoperitoneal.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente em questão apresenta quadro febril subagudo, com cefaleia, prostração e rigidez de nuca, precedido de provável infecção viral de vias aéreas superiores. Os exames complementares realizados até o momento evidenciam leucocitose discreta.

A partir dos achados citados, deve-se considerar acometimento meníngeo como provável local da doença vigente. Inicialmente se deve levar em conta duas possibilidades: meningite infecciosa e hemorragia subaracnoide. A existência de febre e a instalação insidiosa de cefaleia torna a hipótese de meningite a mais provável. Entre as doenças infecciosas meníngeas, a etiologia bacteriana é a mais temida inicialmente, devido ao fato de ser uma emergência neurológica. No entanto, o quadro subagudo e o bom estado geral do paciente, bem como sinais meníngeos e laboratoriais discretos, indicam que um quadro viral é o mais provável nesse momento.

Dessa forma, a punção lombar é o exame de escolha para o diagnóstico. Nesse caso, não há contraindicação formal para o procedimento e nem necessidade de realização de exame de imagem. Ressalta-se que, caso se cogitasse a ocorrência de meningite bacteriana por qualquer motivo, a administração de antibioticoterapia seria o primeiro passo, concomitantemente à execução de punção lombar. Também é importante frisar que, havendo suspeita de encefalite (alteração do sensorio e/ou sinais focais), a ressonância magnética de crânio provavelmente traria benefício diagnóstico.

A punção lombar apresenta pressão de abertura de 250 mmH₂O (levemente aumentada), sendo coletado líquido cefalorraquiano límpido. O exame evidencia 117 leucócitos, com predomínio de linfomonócitos, glicorraquia de 54 mg/dL (relação LCR: sangue 0,6) e proteínas de 68 mg/dL (normal até 60). A partir do exame

bacterioscópico e da pesquisa direta de fungos, não são observados germes. A pesquisa de vírus por meio de PCR também não identifica o agente etiológico. Os exames complementares subsequentes no líquido cefalorraquiano apresentam resultados negativos, bem como a hemocultura.

O quadro clínico e laboratorial sugere meningite de etiologia viral sem agente isolado. Outras causas de meningite linfocítica subaguda devem ser consideradas conforme o contexto (p. ex., carcinomatose meníngea em idoso tabagista e doenças do colágeno em mulher com artrite e fotossensibilidade).

Em geral, pacientes como o desse caso podem ser manejados em nível ambulatorial, desde que possam receber medicação por via oral, estejam acompanhados e possam procurar auxílio de forma rápida. O manejo inclui remédios sintomáticos para febre e cefaleia e orientações gerais. Sugere-se, em especial para indivíduos com fatores de risco para DST, a coleta de sorologia para HIV, sob consentimento do paciente, por essa infecção ser uma das causas de meningite linfocítica. Caso o resultado seja negativo, deve-se realizar novamente a sorologia em três meses, devido à possibilidade de o vírus estar na janela imunológica, ou a pesquisa direta do vírus por carga viral.

REFERÊNCIA

1. Marra CM. Neurosyphilis [Internet]. Waltham: UpToDate; 2012 [capturado em 5 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis>.

LEITURAS RECOMENDADAS

Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Portal da saúde: vacinação [Internet]. Brasília: MS; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1448.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. rev. Brasília: MS; 2010.

Campbell WW. DeJong's the neurologic examination. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. Int J Stroke. 2011;6(2):136-43.

Chin RL, editor. Emergency management of infectious diseases. New York: Cambridge; 2008.

Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. J Neurol. 2006;253(7):833-45.

DeSanto J, Ross JS. Spine infection/inflammation. *Radiol Clin North Am.* 2011;49(1):105-27.

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Saag MS. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2011. 41st ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2011.

Kasper DL, Fauci AS, editors. *Harrison's infectious diseases*. New York: McGraw-Hill; 2010.

Kornienko VN, Pronin IN. *Diagnostic neuroradiology*. Berlin: Springer-Verlag; 2009.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.

McGee S. *Evidence-based physical diagnosis*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

MedLink Neurology [Internet]. San Diego: MedLink; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.medlink.com/>.

Mullins ME. Emergent neuroimaging of intracranial infection/inflammation. *Radiol Clin North Am.* 2011;49(1):47-62.

Rauchway AC, Husain S, Selhorst JB. Neurologic presentations of fungal infections. *Neurol Clin.* 2010;28(1):293-309.

Roos KL, Tunkel AR, editors. *Bacterial infections of the central nervous system*. Philadelphia: Elsevier; 2010. *Handbook of clinical neurology*, v. 96.

Scully EP, Baden LR, Katz JT. Fungal brain infections. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(3):347-52.

Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. *J Clin Neurosci.* 2009;16(7):867-76.

Takayanagui OM, Leite JP. Neurocisticercose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(3):283-90.

Walker MD, Zunt JR. Neuroparasitic infections: cestodes, trematodes, and protozoans. *Semin Neurol.* 2005;25(3):262-77.

Ziai WC, Lewin JJ 3rd. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin.* 2008;26(2):427-68.

Doenças inflamatórias e desmielinizantes

Francisco Tellechea Rotta

José Otávio Dworzecki Soares

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 29 anos, branca, casada, natural e procedente de Porto Alegre, que exerce a profissão de comerciária, há três anos apresentou visão borrada, de instalação aguda, no olho esquerdo, com leve dor na movimentação ocular. A paciente consultou com um oftalmologista, que determinou exame ocular normal. Ela foi encaminhada para um neurologista que não percebeu alterações e atribuiu os sintomas à depressão e ao estresse, orientando o uso de antidepressivo. O borramento visual regrediu após quinze dias do início dos sintomas. Após doze meses, a paciente desenvolveu parestesia no hemicorpo direito associada à ataxia. Foi novamente examinada por um neurologista e, conforme avaliação complementar e clínica, cogitou-se o diagnóstico de doença desmielinizante – esclerose múltipla.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

■ Definição

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que causa inflamação, desmielinização, dano axonal, destruição estrutural e atrofia neuronal do sistema nervoso central (SNC). Existe uma predisposição genética para a produção de linfócitos T ativados que expressam antígenos contra as moléculas existentes na bainha de mielina. Esses linfócitos T ativados atravessam a barreira hematoencefálica e geram a diferenciação dos linfócitos T CD4 Th0 em T CD4 Th1 e T CD4 Th2.

A ativação e a proliferação das células Th1 desencadeia grande produção de citocinas inflamatórias, resultando em uma sucessão da cascata pró-inflamatória. As células Th2 iniciarão um processo de produção de citocinas anti-inflamatórias, porém em menor intensidade (Fig. 97.1). Dessa forma, esses linfócitos T ativados dentro do SNC, por meio da ativação de

mecanismos inflamatórios descritos, irão lesar as células de Schwann, causando desmielinização, atacar a micróglia (oligodendrócitos), bem como causar dano axonal direto aos neurônios desde o início da doença até a sua fase mais tardia. Portanto, a EM trata-se de uma doença multifatorial e complexa que representa o principal distúrbio autoimune do SNC e acarreta um grande prejuízo a indivíduos jovens diagnosticados com essa doença crônica neurodegenerativa.

■ Epidemiologia

A prevalência da EM varia conforme a localização geográfica, sendo mais frequente nas regiões setentrionais do planeta. Os Estados Unidos, o Canadá e os países da Europa apresentam os maiores índices de ocorrência, conforme consta na Figura 97.2. No Brasil, a prevalência estimada é de 15 a 18/100 mil habitantes. Em relação à raça, os brancos são mais afetados, e existe

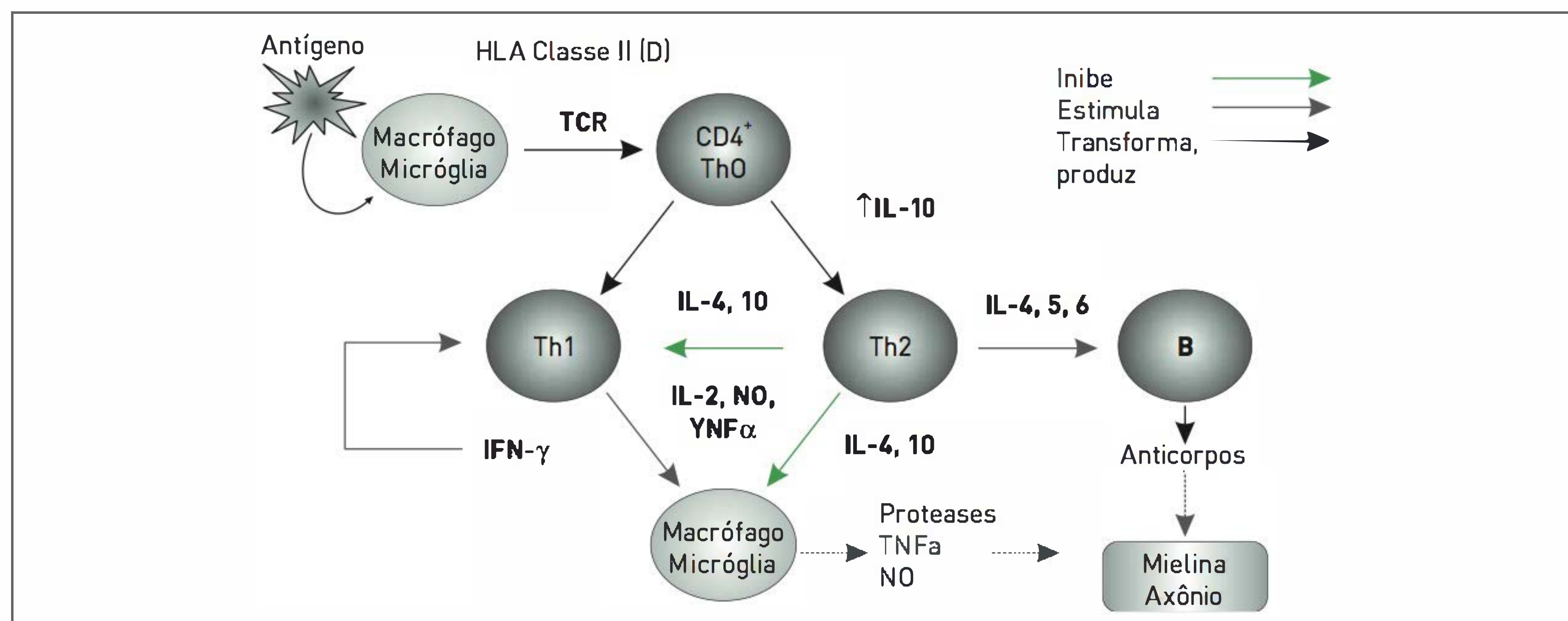


FIGURA 97.1

Mecanismo fisiopatológico da ativação dos linfócitos Th0 no sistema nervoso central.

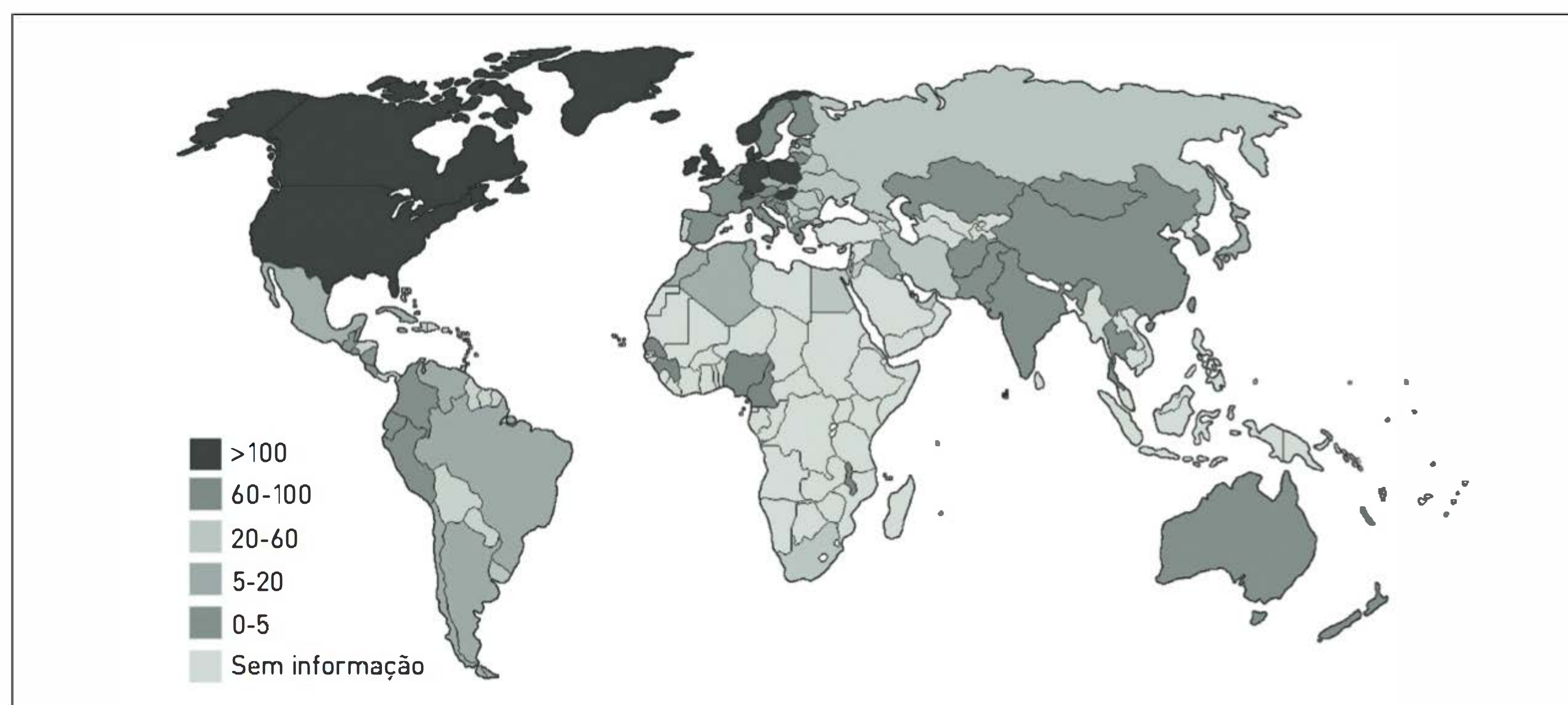


FIGURA 97.2

Prevalência de esclerose múltipla no mundo (prevalência por 100 mil habitantes).

Nota: 93 países responderam o questionário fornecendo dados para este mapa.

Fonte: Adaptada de World Health Organization.¹

uma diferença de prevalência entre os sexos, sendo as mulheres mais acometidas (2:1). A EM ocorre com mais frequência em indivíduos na faixa etária de 20 a 40 anos, e parece haver um aumento da incidência em crianças e adolescentes, podendo corresponder a 10% do total de casos de EM. É possível constatar, então, que a EM é uma doença de baixa prevalência, porém de grande impacto socioeconômico, pois compromete adultos jovens.

■ Etiologia

A EM não apresenta uma etiologia definida. Essa doença afeta indivíduos com predisposição genética e estímulo ambiental para sua manifestação. Dessa forma, uma resposta autoimune anormal dirigida contra os componentes do SNC evidencia a doença. A teoria de uma mutação genética nos povos escandinavos, foi defendida por Poser, em 1995, como a origem da EM, visto que a Península Escandinava apresenta as taxas

mais altas de prevalência da doença e que, de acordo com as migrações populacionais, as regiões do planeta com população mestiça e influências europeias dos vikings vêm identificando *loci* genéticos similares em suas populações.

Diversos estudos epidemiológicos confirmam que, embora um padrão de hereditariedade não tenha sido observado, existe uma suscetibilidade genética maior, cujo determinante principal está relacionado a alelos do sistema *human leukocyte antigen* (HLA) no braço curto do cromossomo 6p21-23.

Os estímulos ambientais que estão associados ao surgimento da EM podem ser internos ou externos. Os estímulos internos são os de origem hormonal. O fato de a doença ser mais prevalente em mulheres está relacionado aos níveis de estrogênio e à expressão desse hormônio na resposta imune nos linfócitos Th1. Além disso, é evidente a acentuação da resposta imunológica no puerpério, outro fator intrínseco que pode auxiliar no desenvolvimento de surtos da doença em indivíduos predispostos.

Quanto aos fatores extrínsecos, os processos infecciosos são apontados como possíveis fatores precipitantes do início da doença. As exposições a agentes virais ou bactérias nas fases iniciais da vida, de forma ainda não compreendida, criariam as condições necessárias para o surgimento de uma resposta crônica autoimune inadequada após alguns anos. Entre esses agentes, pode-se citar herpes simples vírus, HTLV, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, coronavírus, sarampo, caxumba, rubéola, HIV, adenovírus, enterovírus, retrovírus, herpes-zóster, clamídia e borrélia. Entre outros fatores extrínsecos, a exposição ambiental à luz solar, de forma moderada, atuaria como um fator protetor, já que a relação da prevalência da EM é inversamente proporcional à latitude terrestre. Uma explicação para essa teoria é evidenciada por estudos que comprovam o fator protetor da vitamina D em indivíduos predisposição para a doença, principalmente pela indução de células T regulatórias. Como a principal fonte de vitamina D é proveniente do estímulo da luz solar, esta seria uma teoria plausível. Além disso, a radiação ultravioleta também apresenta efeitos imunossupressores. Portanto, uma combinação de fatores é que determina a deflagração da EM.

■ Sinais e sintomas

O quadro clínico da EM pode ser bastante diversificado. Deve-se atentar, entretanto, para os sintomas que se instalam de forma mais prevalente no início da doença (Tab. 97.1) e para a forma de apresentação, uma vez que isso determina a classificação quanto ao desenvolvimento da doença.

TABELA 97.1 Sintomas mais prevalentes em pacientes com esclerose múltipla

Sintomas	Prevalência
Visuais	13%
Sensitivos	34%
Fraqueza	22%
Ataxia	11%
Fadiga	2%

De acordo com a apresentação clínica e o desenvolvimento da doença, pode-se classificar a EM nas quatro formas evolutivas a seguir:

Remitente recorrente: Essa é a forma clínica mais prevalente, correspondendo a 80 a 85% dos casos. Os episódios de exacerbação da doença (surtos) são seguidos por períodos variáveis de estabilização. Nos primeiros surtos, a recuperação neurológica, de um modo geral, é completa. Com a progressão da doença, o paciente pode permanecer com alguma sequela do surto precedente, porém há alguma autonomia funcional nos períodos estáveis. Deve-se salientar os conceitos de surto e remissão (Quadro 97.1), bem como considerar que o intervalo entre os surtos deve ser de 30 dias e que não pode existir progressão dos sintomas entre eles.

Primariamente progressiva: Essa forma de apresentação caracteriza-se pela manifestação de sinais e sintomas neurológicos de forma lenta e progressiva desde o início, com uma progressão mínima de seis meses, sem haver nenhum sinal de remissão. É a classificação menos frequente, correspondendo a 6 a 10% dos casos. Em geral, apresenta-se mais tardiamente, por volta dos 40 anos, e podem ocorrer flutuações clínicas e períodos de estabilização.

QUADRO 97.1 Conceitos de surto e remissão em esclerose múltipla remitente recorrente

Surtos. Os surtos são novas manifestações neurológicas, ou piora de sintomas prévios, com duração mínima de 24 horas, constatadas no exame neurológico, sem sinais de febre, infecções ou alterações metabólicas. Sinais e sintomas neurológicos paroxísticos, com duração de horas ou minutos, ocorrendo de forma consecutiva por dias ou semanas são considerados surtos.
Remissão. A remissão é a resolução parcial ou completa das alterações neurológicas ocorridas nos surtos, com duração mínima de um mês. Os sinais ou sintomas neurológicos que ocorrem antes de 30 dias correspondem à não recuperação do surto prévio ou a uma nova lesão ainda não manifesta do mesmo surto.

Secundariamente progressiva: Essa forma clínica corresponde à progressão da forma remitente recorrente. Assim, quando há piora lenta e gradual entre os surtos, o paciente passa a ser classificado dessa forma. O tempo médio decorrido da forma remitente recorrente para a secundariamente progressiva é de dez anos.

Primariamente progressiva com surtos: Essa é bastante rara. Ocorre evolução lenta e gradual; entretanto há alguns surtos episódicos.

Além disso, ressalta-se que alguns pacientes, antes de serem considerados com o diagnóstico de esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD), podem ser classificados conforme as seguintes formas clínicas:

Síndrome clínica isolada (*clinical isolated syndrome* [CIS]): São os casos nos quais o paciente apresenta o primeiro surto de EM, geralmente com resolução espontânea, sem nenhum antecedente prévio de manifestações neurológicas. Os casos mais típicos são de neurite óptica, mielite transversa ou síndromes de tronco ou cerebelar. Entretanto, o paciente não preenche todos os critérios diagnósticos (abordados a seguir). De acordo com diversos aspectos, os casos de CIS podem ser classificados como de alto ou baixo risco para desenvolvimento de EMCD.

Síndrome radiológica isolada (*radiological isolated syndrome* [RIS]): Esses casos são identificados

ao acaso. O paciente que é submetido a um exame de ressonância de encéfalo por algum outro motivo, como traumatismo craniano ou cefaleia, pode evidenciar as imagens características de lesões desmielinizantes, correspondendo aos critérios imagenológicos para EM, sem haver, entretanto, qualquer manifestação clínica. Esses casos devem ser investigados quanto aos possíveis diagnósticos diferenciais e acompanhados neurologicamente.

■ **Diagnóstico**

O diagnóstico de EM é baseado em um conjunto de critérios que considera o quadro clínico e os exames complementares (ressonância magnética de encéfalo, líquido cefalorraquidiano (LCS) e potenciais evocados) para a determinação do diagnóstico – critérios de McDonald, publicados em 2001 e que foram revisados em 2005² (Tab. 97.2). Portanto, de acordo com a combinação dos dados clínicos do paciente e os resultados dos exames paraclínicos, pode-se concluir o diagnóstico ou não. Logo, não há um marcador biológico para o diagnóstico de EM, e o achado de RM de encéfalo apenas não é suficiente para essa determinação (RIS). Além disso, é muito importante que seja realizado o diagnóstico diferencial, uma vez que este é amplo e que, devido a heterogeneidade de apresentações clínicas, grande parte dos pacientes consulta com, pelo menos, outros três médicos antes de saber o diagnóstico correto (Tab. 97.3).

TABELA 97.2 Critérios de McDonald revisados em 2005

Apresentações clínicas	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	Nenhum
Dois ou mais surtos; evidência clínica objetiva de uma lesão	Disseminação espacial evidenciada por: <ul style="list-style-type: none">• RM <i>ou</i>• Duas ou mais lesões na RM consistentes com EM e LCS positivo <i>ou</i>• Aguardar outro surto implicando uma diferente localização
Um surto; evidência clínica objetiva de duas ou mais lesões	Disseminação temporal evidenciada por: <ul style="list-style-type: none">• RM <i>ou</i>• Um segundo surto clínico
Um surto; evidência clínica objetiva de uma lesão (apresentação monossintomática; CIS)	Disseminação espacial evidenciada por: <ul style="list-style-type: none">• RM <i>ou</i>• Duas ou mais lesões na RM consistentes com EM e LCS positivo <i>e</i> Disseminação temporal evidenciada por: <ul style="list-style-type: none">• RM <i>ou</i>• Um segundo surto clínico
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM	Um ano de progressão da doença (determinado de maneira retrospectiva ou prospectiva) <i>e</i> Dois dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">• RM cerebral positiva (nove ou mais lesões em T2 ou quatro ou mais lesões em T2 com potencial evocado visual (PEV) positivo)• RM medular positiva (duas lesões focais em T2)• LCS positivo

Fonte: Polman e colaboradores.²

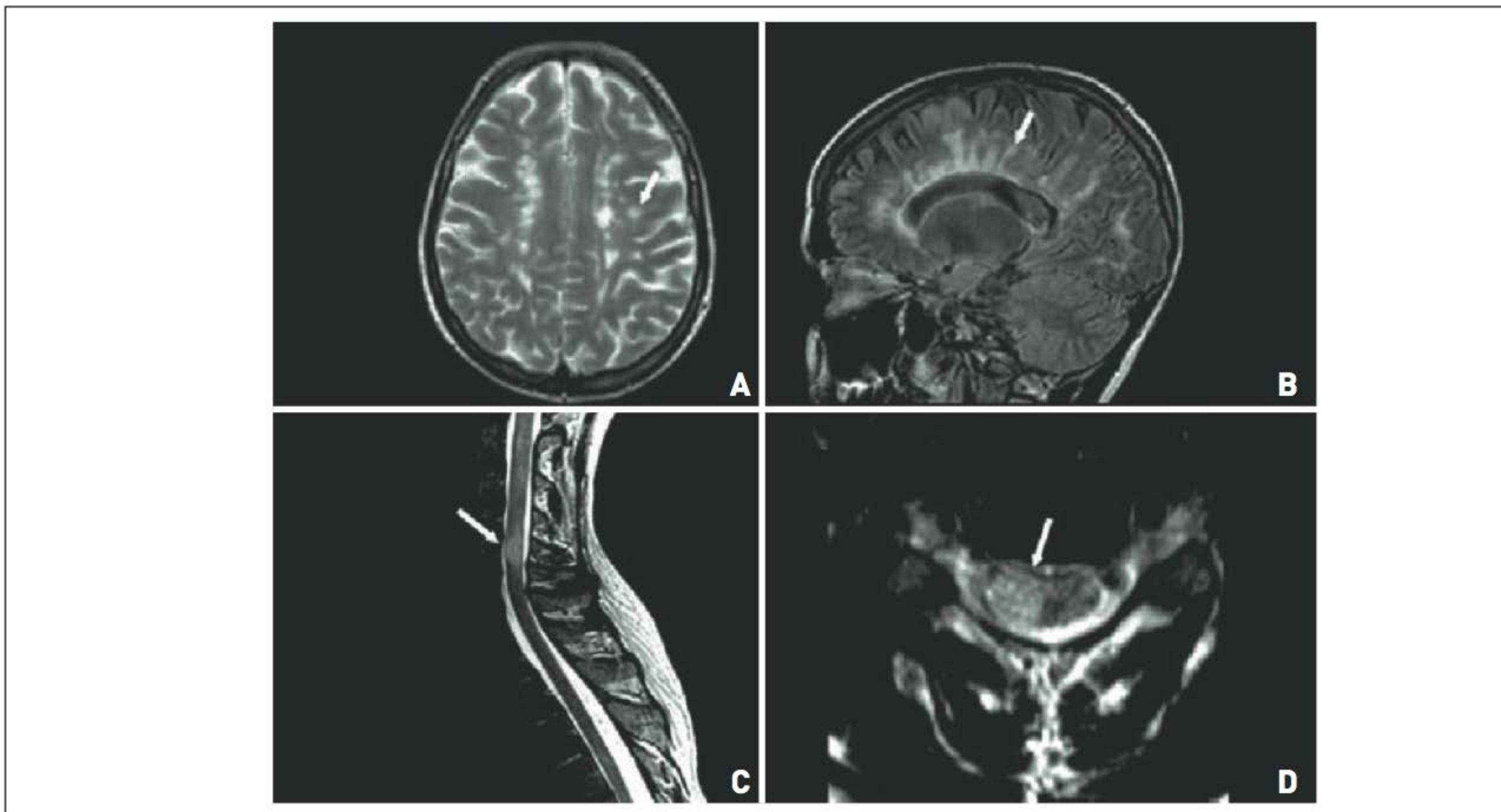


FIGURA 97.3

Imagens de encéfalo e medula espinal em T2, nos planos axial (A e D) e sagital (B e C). Lesões hiperintensas ovaladas, distribuídas ao longo do corpo caloso (caloso-septal) e de localização periventricular – dedos de Dawson (B). Lesão medular no segmento cervical (C e D).

O acompanhamento do paciente é fundamental na determinação do diagnóstico em casos de suspeita, pois o período de desenvolvimento da doença e a disseminação das lesões cerebrais são fatos incontestáveis. A RM de encéfalo auxilia bastante e com melhor sensibilidade a identificar as lesões da EM no SNC. Com o aumento do poder dos campos de intensidade em telas dos aparelhos de RM, bem como o aprimoramento de novas técnicas de aquisição das imagens, é cada vez mais evidente e precoce a identificação das lesões, determinando a idade destas e seu substrato histopatológico.

As características típicas da doença são lesões em hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR e hiposinal em T1. As placas de desmielinização de EM têm uma preponderância pela região periventricular e se apresentam com aspecto ovalado e perpendicular aos ventrículos laterais e ao maior eixo do corpo caloso, configurando um formato digitiforme nos cortes sagitais, denominados dedos de Dawson (Fig. 97.3). As sequências apontadas como mais sensíveis para sua avaliação são aquelas com pulso adicional de transferência de magnetização (MTC), tanto pré como pós-gadolínio, que são fundamentais para a avaliação de qualquer paciente com EM.

Tratamento

O tratamento de pacientes com EM é focado no controle dos surtos e da progressão da doença. O tratamento dos surtos sempre deve ser instituído com corticosteroides em altas doses, via intravenosa, sendo a pulsoterapia com metilprednisolona a forma mais padronizada em todo o mundo. Quando o objetivo é o tratamento da doença, as drogas imunomoduladoras são a primeira linha de medicações atualmente indicadas.

Essas medicações (Tab. 97.4) são indicadas para o tratamento das formas remitente recorrente e dos casos de CIS. Para casos de forma primária progressiva, não há medicação que seja indicada como padrão-ouro para tratamento. Com o desenvolvimento da doença, as drogas imunossupressoras são indicadas, como o mitoxantrona e a ciclofosfamida. Os anticorpos monoclonais apresentam excelentes resultados nos ensaios clínicos para tratamento da EM remitente recorrente que falharam com as medicações de primeira linha. Entre esses, o natalizumabe já é aprovado em quase todo o mundo, e seu índice de controle de surtos anual é superior a 60%.

No momento da publicação deste livro, surge a possibilidade de terapias orais, como fingolimode, teriflunomida,

TABELA 97.3 Diagnóstico diferencial de esclerose múltipla

Doenças autoimunes	Lúpus
	Miastenia grave
	Neuromielite óptica
	Sarcoidose
	Síndrome de Sjögren
	Doença de Behçet
	Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
	Síndrome antifosfolípdeo
Doenças infecciosas	Doença de Lyme
	Aids
Síndromes vasculares do SNC	Acidente vascular cerebral
	Acidente isquêmico transitório
	Arterite temporal
	Síndrome de Takayasu
	CADASIL
Doenças metabólicas	Doenças mitocondriais
	Deficiência de vitamina B ₁₂
	Leucodistrofias de início tardio
Doenças genéticas	Ataxias hereditárias
	Doença de Leber
Doenças medulares isoladas	Mielopatias pelo HTLV-1
	Mielopatias compressivas
	Malformação de Arnold-Chiari
Neoplasias	Tumores cerebrais
	Tumores medulares
	Síndromes paraneoplásicas
Doenças inflamatórias	Neurite óptica isolada
	Vasculite do SNC
Doenças psiquiátricas	Síndromes conversivas ou simulação

laquinimode, ácido fumárico e cladribina. O transplante autólogo de células-tronco ainda está em análise por um grupo de pesquisa mundial e apresenta a perspectiva de bons resultados no controle e na modificação da história natural da doença. A escolha terapêutica deve ser realizada pelo neurologista com experiência em EM e embasada na progressão da doença do paciente, na forma clínica, no prognóstico e nas demais características particulares de cada indivíduo, bem como no perfil de segurança e na eficácia de cada medicação.

TABELA 97.4 Drogas imunomoduladoras

Imunomodulador	Dose	Via de aplicação	Posologia
Interferon β1-A (Rebif®)	22 ou 44 µg	SC	3 x/semana
Interferon β1-A (Avonex®)	30 µg	IM	Semanal
Interferon β1-B (Betaferon®)	9,6 milhões UI	SC	48/48 h
Acetato de glatirâmer (Copaxone®)	20 mg	SC	Diário

PARALISIA DE BELL

Definição

A paralisia facial periférica (PFP) idiopática, também denominada paralisia de Bell (PB), é uma afecção aguda e idiopática que envolve o nervo facial perifericamente. O nervo facial é responsável pela inervação motora dos músculos da face. Além disso, apresenta fibras parasimpáticas para as glândulas lacrimais, parótidas, submandibulares e sublinguais, bem como fibras sensitivas para os dois terços anteriores da língua (Fig. 97.4). A PB foi observada, em 1821, por Charles Bell e é ocasionada por uma inflamação do VII nervo craniano em qualquer porção de seu trajeto, desde seu núcleo pontino até as ramificações distais. Em geral, o gânglio geniculado é o sítio mais frequente de lesão.

Etiologia

Não se sabe sobre a etiologia da PB. A inflamação do nervo resulta em edema e compressão do nervo facial no interior de seu canal no osso temporal. A infecção pelo herpes

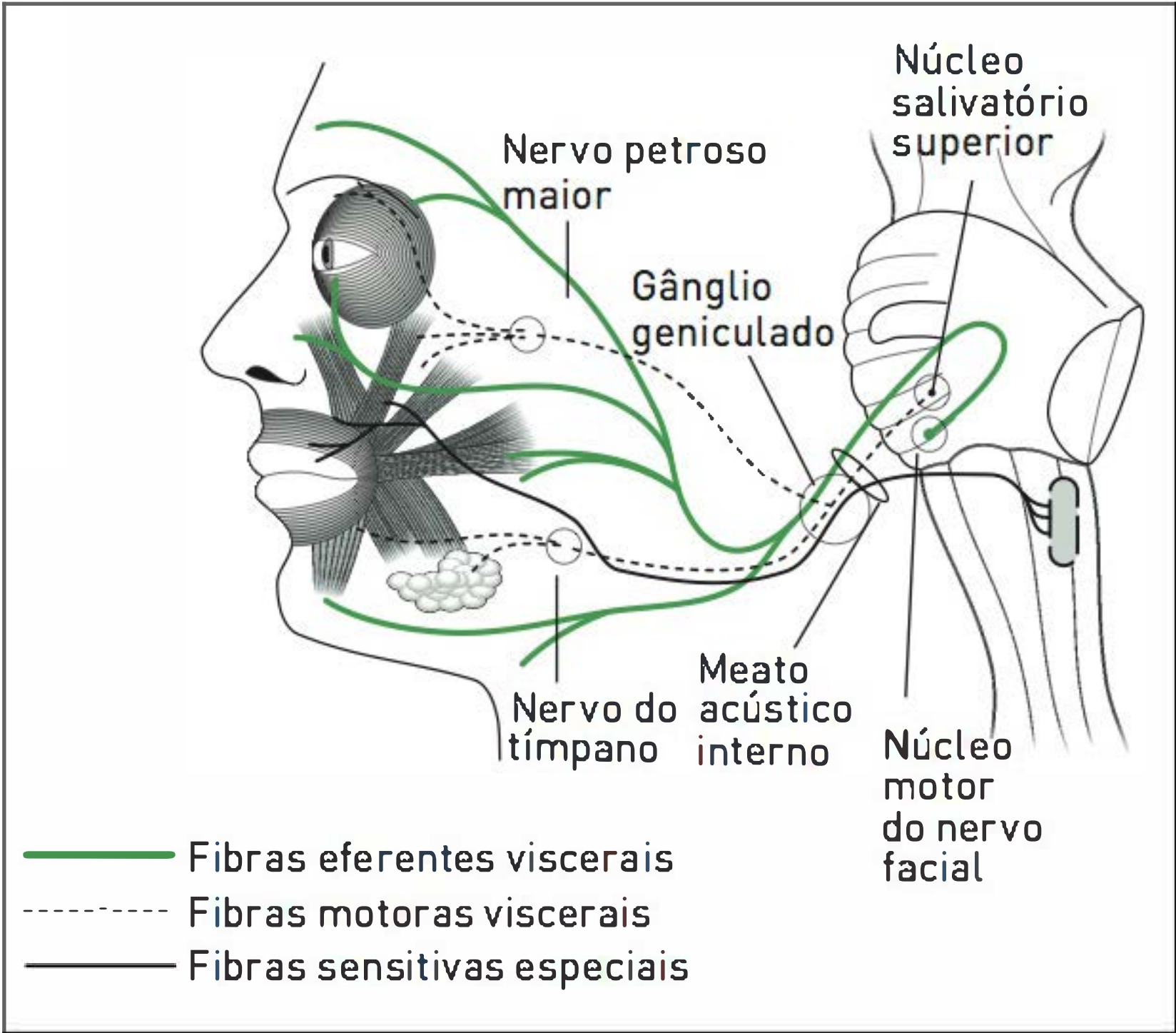


FIGURA 97.4

Anatomia do nervo facial.

simples tipo 1 (HSV-1) é correlacionada como uma possível causa para a PB, sendo estimado um percentual de 60 a 70% dos casos com essa infecção viral concomitante. Entretanto, estudos não conseguiram isolar o DNA viral em biópsias do nervo, colocando em dúvida essa causalidade.

■ Epidemiologia

A PB não ocorre com mais frequência em indivíduos de determinado sexo e nem em algum lado específico da face. Essa doença apresenta incidência anual de 15 a 30/100 mil indivíduos e pode afetar qualquer faixa etária, sendo seu pico de incidência entre 30 e 40 anos. É mais prevalente em gestantes. Em pessoas com doenças crônicas, tais como hipertensão e diabetes melito, há mais risco de ocorrência de PFP idiopática. A PB é responsável por 70% dos casos de PFP. A taxa de risco de recorrência é de cerca de 8% em quase todos os estudos.

É importante diferenciar a PFP da paralisia facial central. Classicamente, a PFP acomete toda a hemiface, enquanto a paralisia facial central não afeta a metade superior da face. Isso ocorre devido à dupla inervação do andar superior da hemiface, pois há fibras corticonucleares provenientes de ambas as metades do córtex que se dirigem para cada um dos núcleos do nervo facial (Figs. 97.5 A e B e 97.6 A e B).

■ Sinais e sintomas

Os pacientes com PB tipicamente relatam fraqueza ou paralisia completa de todos os músculos de um lado da face (Fig. 97.6 A e B). As marcas de expressão facial e o sulco nasolabial desaparecem. Na testagem da mímica facial, há alterações de força em uma hemiface, sendo mais evidente o desvio da rima labial para o lado contralateral ao lado paralisado. Ao tentar assobiar, os pacientes não conseguem devido à perda de ação dos músculos bucinador e orbicular dos lábios. A pálpebra não fecha, pois o músculo orbicular não age. Com isso, ocorre um ressecamento ocular pela falta de lubrificação do globo ocular e pela diminuição da produção de lágrimas. Pode-se observar o sinal de Bell, que se caracteriza pelo deslocamento do globo ocular para cima e para fora na tentativa de fechamento com força do olho. Muitos pacientes relatam uma alteração sensitiva na hemiface comprometida, porém a sensibilidade é preservada na PB. Dor leve a moderada no ângulo da mandíbula é descrita em alguns casos. Hiperacusia ocorre devido à paralisia do músculo estapédio (inervado por um ramo do nervo facial).

Os sinais e os sintomas da PB apresentam-se de forma aguda, e essa condição pode piorar em três dias. A recuperação pode ocorrer entre três semanas e alguns meses. Cerca de 80% dos pacientes restabelecem completamente a expressão da mímica facial. Existem alguns fatores de mau prognóstico para a recuperação da PB, descritos no Quadro 97.2.

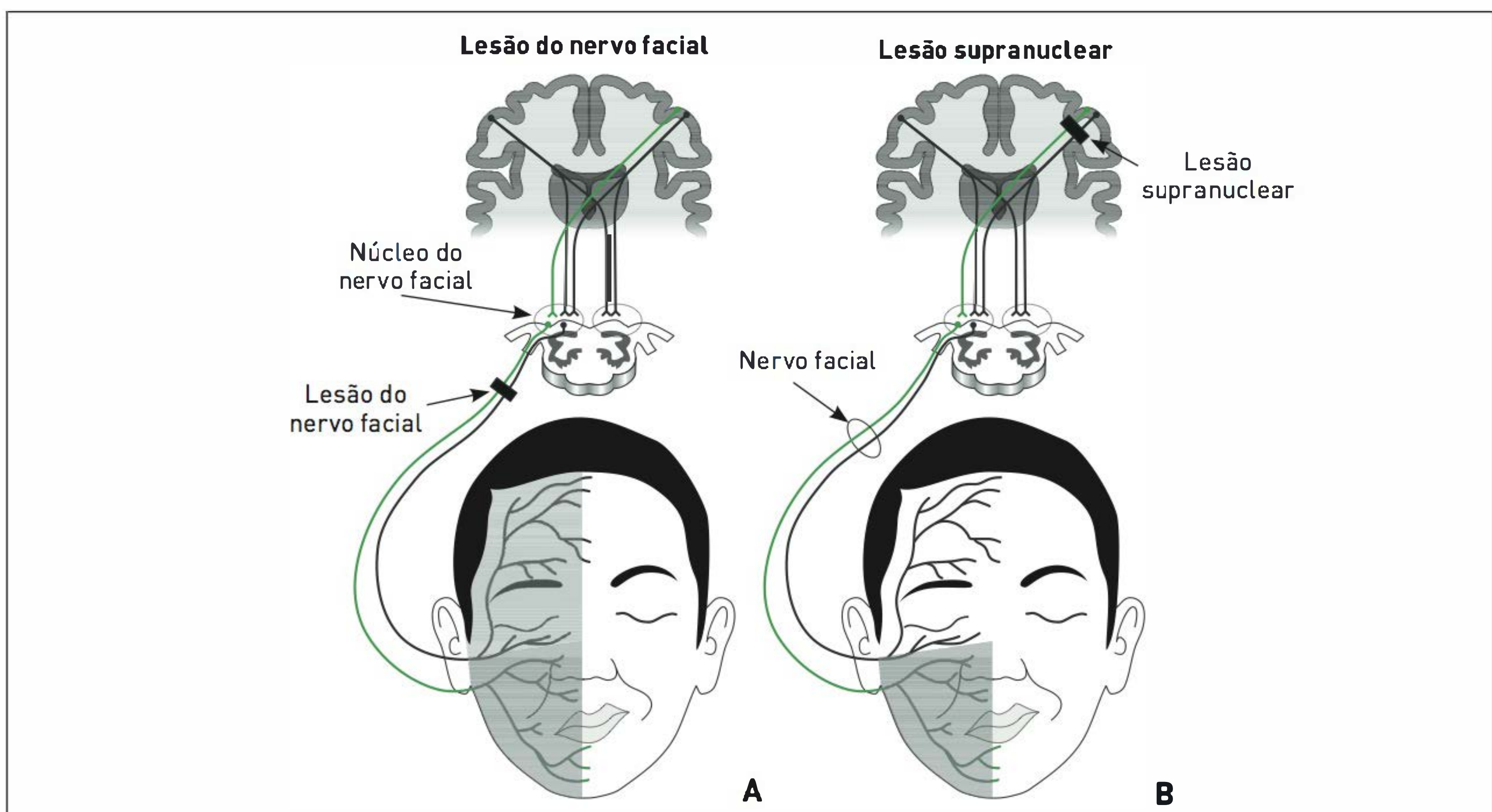


FIGURA 97.5

Lesão do nervo facial periférico (A) e lesão supranuclear (B).



FIGURA 97.6
Paralisia facial periférica (A) e paralisia facial central (B).
Fonte: Adaptada de Patten.³

QUADRO 97.2 Fatores de mau prognóstico na paralisia de Bell	
<ul style="list-style-type: none">• Idade maior do que 60 anos• Hipertensão arterial sistêmica• Alteração do paladar• Dor difusa do lado acometido• Fraqueza muscular completa na hemiface comprometida	

■ Diagnóstico e diagnóstico diferencial
O diagnóstico de pacientes com PB é basicamente clínico. Devido à apresentação dos sintomas e à paralisia periférica do VII nervo craniano unilateral no exame neurológico, pode-se determinar a PFP com todos os dados anteriormente citados. Porém, é muito importante ressaltar que não devem existir indícios de outras alterações no exame clínico e no neurológico. Deve-se atentar para o exame dos demais nervos cranianos, a realização de otoscopia e a palpação das parótidas que, se evidenciarem alterações, podem indicar outras causas para a PFP.

Os exames complementares devem ser realizados conforme cada paciente. De uma maneira geral, recomenda-se a solicitação de exames laboratoriais – hemograma completo, velocidade de sedimentação globular, glicemia, provas de função tireoidiana, VDRL, FAN, sorologias para HIV, hepatites e outros que forem oportunos. A coleta de líquido cefalorraquidiano é restrita aos casos dos quais se suspeita de quadros imunológicos, tumores ou tuberculose. Exames de imagem são indicados quando houver a necessidade de descartar outros diagnósticos diferenciais, como tumores e doenças desmielinizantes. O estudo de neurocondução motora do facial, realizado após sete dias do início do quadro, pode estimar o grau de perda axonal e auxiliar o prognóstico. Os possíveis diagnósticos diferenciais estão citados na Tabela 97.5.

TABELA 97.5 Diagnóstico diferencial na paralisia de Bell		
Causa	Doença	Características
Trauma	Fratura de osso temporal	História de trauma recente
Tumor	Tumor da glândula parótida Tumor de ângulo pontocerebelar	Início insidioso dos sintomas
Doenças infecciosas e parainfecciosas	Mastoidite Otite Infecções bacterianas (sífilis, difteria e hanseníase) Infecções virais (herpes-zóster, Aids, HSV-1) Meningite tuberculosa	Febre, dor, disacusia, entre outros sintomas. Há vesículas e dor nos casos de herpes-zóster
Distúrbios autoimunes	Síndrome de Guillain-Barré (GB) Esclerose múltipla Neurossarcoidose	Em geral é bilateral na GB

■ Tratamento
O uso de corticosteroides, via oral, é comumente considerado para o tratamento de pacientes com PB. A prednisona, 60 mg ao dia, tem sido indicada pelo período de 10 dias, com redução gradual da dose. Esse tratamento deve ser instituído quando tiverem passado 72 horas do início dos sintomas, não havendo indicação após esse período. Deve-se indicar que o paciente utilize colírio lubrificante ocular a fim de evitar o ressecamento do globo ocular e proteger a córnea, com posologia de 1 a 2 gotas no globo ocular afetado e frequência de 2 em 2 horas. Pomadas para proteção ocular devem ser indicadas para dormir.

Após a aplicação da pomada, deve-se colocar um tampão ocular no olho afetado.

O uso de drogas antivirais era indicado para todos os casos, porém um estudo recente publicado na *Lancet Neurology* – de Engström e colaboradores⁴ – apontou evidências clinicamente significativas de que não há benefício do uso de medicações antivirais associado ao de corticosteroides. Esse estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, alocou 839 pacientes e observou um benefício do uso de prednisolona em relação ao placebo nos índices de recuperação dos sintomas e brevidade da recuperação. Esses benefícios não foram observados com o uso de valaciclovir associado à prednisolona, nem em uso isolado.

Em casos de suspeita de infecção por herpes-zóster associado, está indicado o uso de aciclovir ou valaciclovir durante sete dias. Ressalta-se que a PB é uma doença benigna, apresentando um índice de recuperação espontânea de 57 a 85%. Porém, o uso de corticoterapia reduz os riscos de sequelas permanentes e reduz o período de recuperação dos sintomas, principalmente nos casos de mau prognóstico (Tab. 97.5). Nos casos em que não houver melhora após duas semanas de tratamento, os pacientes devem ser encaminhados para um especialista a fim de que estes avaliem outras causas. Indivíduos que apresentarem quadros de lesões de córnea devem ser indicados para avaliação oftalmológica. Não há provas de um benefício significativo do tratamento fisioterápico nos casos de paralisia de Bell. Para a confirmação da possibilidade de que os exercícios faciais reduzam o período de recuperação e as sequelas, serão necessários ensaios clínicos randomizados.

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

■ Definição

A arterite de células gigantes (ACG) – ou arterite temporal – é uma vasculite granulomatosa crônica, imunomediada, descrita, pela primeira vez, por Horton e colaboradores,⁵ em 1937. É uma doença rara, sendo a cefaleia e a perda visual os sintomas mais conhecidos; entretanto pode se manifestar de forma atípica. O diagnóstico precoce da doença é fundamental para que o comprometimento visual seja evitado.

■ Epidemiologia

A ACG afeta predominantemente brancos, sendo muito infrequente em asiáticos e negros. Ela ocorre mais comumente em indivíduos com mais de 50 anos, sendo as mulheres afetadas com prevalência duas a seis vezes superior à dos homens. A incidência anual na população com mais de 50 anos, na Dinamarca, foi de 76/100.000

habitantes e de 30/100.000 em Olmsted (Minnesota, Estados Unidos). A incidência média na população acima de 50 anos é de 20/100.000 indivíduos, com um pico entre os 70 e os 80 anos de idade.

■ Etiologia

A causa dessa doença é um processo inflamatório vascular. Uma inflamação granulomatosa ocorre nos tecidos envolvidos, principalmente em vasos de médio e grande calibre. Existe uma grande associação entre essa doença e a polimialgia reumática, sendo a apresentação concomitante das duas doenças muito frequente. Entretanto, ainda não se sabe sobre as causas para essa comorbidade. Outra possível etiologia envolvida é a associação com infecções. Algumas séries de casos evidenciaram a associação com epidemias de *Mycoplasma pneumoniae*, parvovírus B19 e *Chlamydia pneumoniae*. Porém, necessitam de mais dados para serem confirmadas.

A fisiopatologia da ACG está relacionada à entrada de células T na *vasa vasorum* pelo reconhecimento de um antígeno desconhecido. As células T CD4 ativadas ocasionam a diferenciação e a migração de macrófagos, resultando na formação de granulomas e células gigantes. Os macrófagos produzem citocinas inflamatórias específicas, dependendo em que camada do vaso sanguíneo estão situados: IL-1 e IL-6 na adventícia; metaloproteinases na camada média; e óxido nítrico sintetase-2 na íntima. Os mecanismos destrutivos na parede arterial estão relacionados a mecanismos de reparo devido à secreção de fatores angiogênicos e de crescimento. A última etapa de degradação é a destruição da camada elástica interna e hiperplasia, com oclusão da luz luminal, características típicas das lâminas histológicas.

■ Sinais e sintomas

A cefaleia é o sinal de alerta dessa doença. A dor inicia de forma aguda, com forte intensidade, muitas vezes latejante, uni ou bilateral, de localização frontotemporal na maioria dos casos. Pode ser contínua e incapacitante, não responsiva aos analgésicos comuns, e acabar interferindo nas atividades de vida diária.

O sintoma inicial mais sério é a perda visual, que pode ocorrer em um ou ambos os olhos, decorrente de neuropatia óptica isquêmica. As manifestações visuais ocorrem em 25 a 50% dos casos de ACG. Os pacientes relatam a ocorrência de uma sombra que encobre um dos olhos, que pode progredir para amaurose. Dessa forma,

essa perda visual pode ser permanente se o paciente não for submetido a tratamento precoce. Se o primeiro dos olhos comprometido não é tratado imediatamente, o segundo olho é afetado em uma ou duas semanas. Essa perda visual ocorre devido ao envolvimento de ramos das artérias oftálmica, ciliar posterior e de arteríolas retinianas. Há amaurose fugaz em 44% dos casos antes da perda visual, sendo um importante sinal de alerta. Outras complicações do SNC são menos prevalentes, mas devem ser citadas: diplopia, crises convulsivas e neuropatias periféricas. Sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar, anorexia e perda de peso, em geral se manifestam em 50% dos casos.

■ Diagnóstico

O diagnóstico é realizado por meio de história clínica e exame clínico e neurológico. Neste, pode ser verificada uma artéria temporal espessada, hiperemiada, tortuosa e dolorosa à palpação (Fig. 97.7). O hemograma pode apresentar leucocitose e neutrofilia. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está acima de 100 mm em metade dos casos, e o resultado da proteína C-reativa é sempre positivo. O diagnóstico confirmatório é obtido pela biópsia da artéria temporal média, considerada padrão-ouro. O aspecto histológico clássico é um processo inflamatório granulomatoso com células gigantes localizadas entre a junção das camadas íntima e média. A ultrassonografia com Doppler a cores vem sendo estudada como um método auxiliar para o diagnóstico, apresentando grande sensibilidade e especificidade.

■ Tratamento

Altas doses de corticoterapia devem ser iniciadas no momento em que se suspeita do diagnóstico de ACG. A

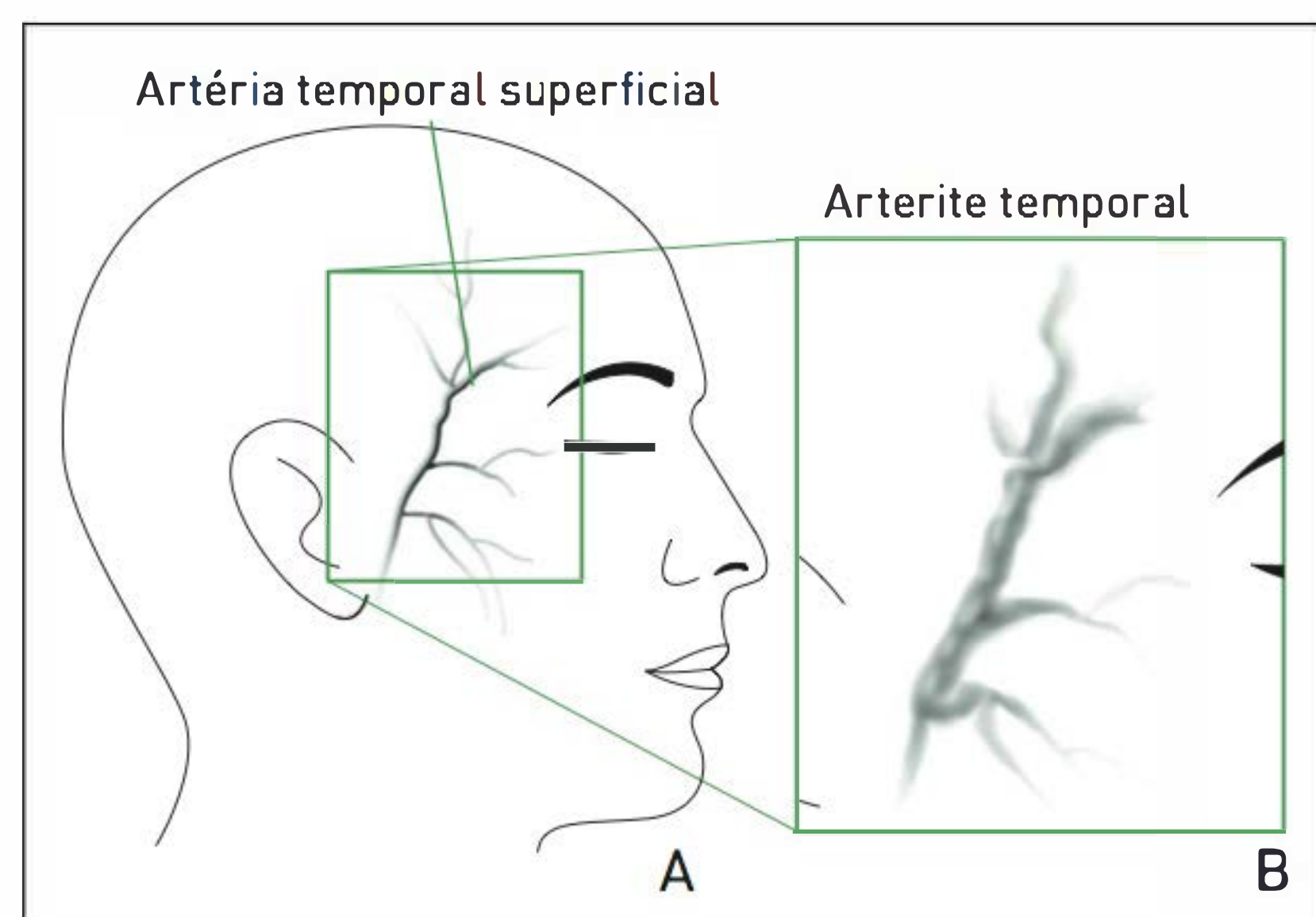


FIGURA 97.7
Artéria temporal espessada.

decisão de tratar não deve ser postergada, pois isso aumenta o risco de perda visual permanente.

A biópsia pode ser realizada após administração de corticoide. A dose recomendada é de 1 mg/kg de prednisona ao dia, com uma redução gradual até a dose de manutenção de 10 mg/dia, por 18 a 24 meses.

A pulsoterapia com metilprednisolona pode ser realizada em pacientes que apresentam queixas visuais – 1.000 mg ao dia, durante três dias.

A resposta clínica é a forma mais evidente de monitorar o tratamento, mas a redução dos níveis de VHS também pode ser acompanhada. Agravamentos ocorrem em 30 a 50% dos pacientes, principalmente nos que não realizam um longo curso de uso do corticosteroide.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro clínico da paciente é típico de EM remitente recorrente, pois ela apresentou um primeiro surto com remissão completa e espontânea da neurite óptica e posteriormente desenvolveu um novo sintoma neurológico.

A observação do período de desenvolvimento da doença, bem como a progressão das lesões encefálicas, é fundamental para a confirmação diagnóstica dessa doença.

O acompanhamento e o tratamento, bem como o correto manejo dos surtos, são importantes para a manutenção da qualidade de vida e o controle da progressão da doença.

Assim, a paciente iniciou tratamento imunomodulador e tratamento em Centro de Referência em Tratamento e Pesquisa de EM em sua cidade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2012 [capturado em 10 set. 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/en/>.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
3. Patten J. Diagnóstico diferencial em neurologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
4. Engström M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, Axelsson S, Pitkäranta A, Hultcrantz M, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):993-1000.
5. Horton BT, Magath BT, Brown GE. Arteritis of temporal vessels: report of 7 cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1937;12:548-53.

LEITURAS RECOMENDADAS

Adoni T. Paralisia facial periférica [Internet]. Porto Alegre: MedicinaNET; 2008 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.>

medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1191/paralisia_facial_periferica.htm.

Azhar SS, Tang RA, Dorotheo EU. Giant cell arteritis: diagnosing and treating inflammatory disease in older adults. *Geriatrics*. 2005;60(8):26-30.

Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Bertoni M, Salvarani C. Diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Drugs Aging*. 2008;25(4):281-97.

Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, et al., editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.

de Araújo Medeiros D, De Miguel E. Doppler color echocardiography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(2A):183-9.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 2007;357(9):851-62.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.

Palmer AM. Pharmacotherapy for multiple sclerosis: progress and prospects. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(5):407-17.

Poser C. The dissemination of multiple sclerosis: a Viking saga? A historical essay. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl 2:S231-43.

Río-Izquierdo J, Montalban X. Natalizumab in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2009;49(5):265-9.

Rivera VM. Multiple sclerosis: definitions, epidemiology, genetics and natural history. Barcelona: Viguera; 2009.

Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatic and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372(9634):234-45.

Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):264-8.

Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005;12(12):939-46.

Teixeira LJ, Soares BG, Vieira VP, Prado GF. Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD006283.

Tiemstra JD, Khatkhate N. Bell's palsy: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):997-1002.

Tintoré M, Arrambide G. Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):31-4.

Tyler KL. Prednisolone -but not antiviral drugs- improves outcome in patients with Bell's palsy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(2):74-5.

Valença MM, Valença LP, Lima MC. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a study of 180 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-B):733-9.

Emergências neurológicas

Francisco Tellechea Rotta

José Otávio Dworzecki Soares

Roberta Diehl Rodriguez

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 60 anos, com história de estenose grave da valva mitral, foi ao hospital realizar ecocardiografia transtorácica eletiva. Ela utilizava apenas um antiagregante plaquetário e um betabloqueador. Na saída do exame, apresentou perda súbita de consciência e traumatismo craniencefálico. Foi levada à emergência e verificou-se hematoma frontotemporal à direita e desvio da comissura labial esquerda no seu exame físico. A paciente realizou tomografia computadorizada de crânio sem contraste e os seguintes exames laboratoriais: hemograma, provas de coagulação, glicemia e função renal. Todos os exames apresentaram resultados normais.

TRAUMATISMO CRANIENCEFÁLICO

■ Definição

O traumatismo craniencefálico (TCE) é conceituado como qualquer agressão que cause lesão anatômica ou comprometimento funcional do couro cabeludo, crânio, meninges ou encéfalo. O TCE pode ser classificado de acordo com o mecanismo (fechado ou penetrante), a gravidade (leve, moderada ou grave), e a ocorrência de fraturas no crânio (deprimidas ou não) ou de lesões intracranianas (focais ou difusas).

■ Epidemiologia

O TCE é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo. Mais de 2 milhões de pacientes são atendidos por ano nas emergências dos Estados Unidos devido ao TCE; 25% desses casos são hospitalizados e quase 10% das mortes por ano no país são relacionadas a esse transtorno. No Brasil, anualmente 0,5 milhão de pessoas necessitam de hospitalização devido a traumatismos cranianos. Entre essas, 75 a 100 mil morrem no decorrer de horas, enquanto outras 70 a 90 mil desenvolvem perda irreversível de alguma função neurológica. O TCE pode

ocorrer em pessoas de qualquer idade, mas apresenta um pico de incidência nos adultos jovens, entre os 15 e os 24 anos de idade, sendo a principal causa de óbitos nos indivíduos com essa faixa etária. Os homens são afetados em uma proporção de 3:1 em relação às mulheres.

■ Etiologia e patogênese

Os acidentes de trânsito são a principal causa de lesão cerebral – correspondendo a aproximadamente 50% dos casos, seguidos de violência pessoal e quedas. Para o manejo apropriado do trauma craniano, é necessária a compreensão da patogênese e dos mecanismos físicos que ocorrem no cérebro. Ao sofrer um trauma, o crânio é submetido a um impacto direto, denominado golpe, e a um efeito de aceleração e desaceleração, as lesões de contragolpe (Fig. 98.1). Esses mecanismos de lesão podem ocasionar estiramento e lesões vasculares, formação de cavitações com pressões negativas, fragmentação de fibras nervosas e vasos perfurantes. Além disso, podem causar apneia e hipotensão arterial transitória, dependendo da gravidade do TCE. O cérebro apresenta mecanismos de resposta ao trauma diferentes dos outros órgãos do corpo humano. Uma das diferenças mais importantes é que

o cérebro está contido dentro do crânio, ou seja, de um recipiente rígido, e não elástico. Logo, um aumento no volume dentro do compartimento intracraniano pode ser grave e fatal. Os mecanismos das lesões neurotraumáticas podem ser focais (hematomas extracerebrais, contusões e hemorragias intraparenquimatosas) ou difusos (hemorragia meníngea, lesão axonal difusa, lesões anóxicas e edema pós-trauma). Ressalta-se que frequentemente os TCEs apresentam lesões neurotraumáticas múltiplas. As fraturas de crânio podem ser lineares, depressivas ou cominutivas. As fraturas lineares são as mais comuns – 80% dos casos – e em geral ocorrem na região temporoparietal, onde o crânio é mais fino. Em pacientes com fraturas depressivas, há afundamento de crânio e compressão do cérebro subjacente, causando ruptura ou trombose de seios venosos. As lesões cominutivas são compostas por diversos fragmentos ósseos, deslocados ou não. Em qualquer das situações anteriormente citadas, a avaliação clínica e imagenológica é que define a conduta a ser realizada.

- **Concussão cerebral:** lesão difusa cerebral que não causa danos histológicos. Há perda transitória de funções neurológicas na fase aguda do trauma que se restabelece em menos de 24 horas. Não são evidenciadas alterações nos exames de imagem.
- **Lesão axonal difusa:** lesão neuronal difusa por cisalhamento de fibras nervosas. Causa lesões neurológicas e transtornos cognitivos que podem ser permanentes. Caracteriza-se, nas imagens, como hemorragias de corpo caloso e pedúnculos cerebelares superiores.
- **Contusão cerebral:** lesão focal com características necro-hemorrágicas, edema, isquemia e reação astrocitária.

■ Sinais e sintomas

Ao avaliar pacientes com TCE, devem-se caracterizar as condições do trauma – causa, intensidade do impacto, período decorrido entre o impacto e a chegada ao atendimento –, bem como os antecedentes ao ocorrido – ingestão de álcool, drogas, medicamentos, ocorrência de síncope ou vertigens. É importante questionar se houve alteração do nível de consciência, vômitos ou convulsões desde o primeiro atendimento até a avaliação hospitalar. Esses questionamentos auxiliam a realizar a avaliação e a verificar o raciocínio neurológico. Após serem checados todos os passos de estabilização clínica, conforme preconizado pelo *Advanced Trauma Live Support* (ATLS), deve-se realizar inspeção e palpação do crânio e da coluna vertebral. Todos os ferimentos devem ser avaliados com a finalidade de

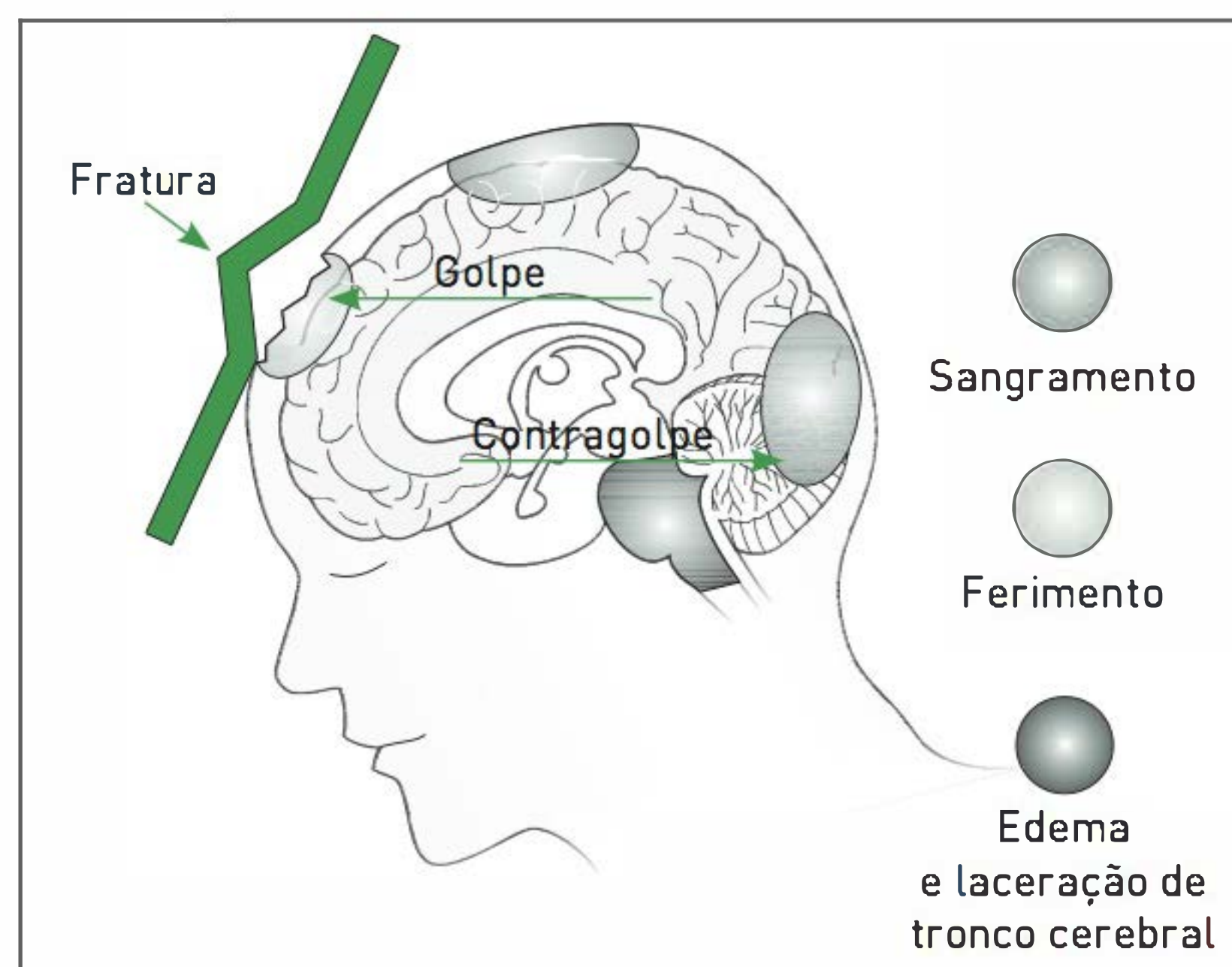


FIGURA 98.1

Lesão de golpe e contragolpe.

buscar fraturas, afundamentos, hematomas subgaleais, hematomas faciais e cranianos, hemorragias ou fístulas de líquido cefalorraquidiano nasais e otológicas, laceração da dura-máter e exposição de massa encefálica. Na coluna vertebral, é necessário investigar desalinhamentos, pontos mais dolorosos, fístula de líquido cefalorraquidiano ou contrações musculares. A cabeça pode ser mobilizada apenas após a realização de exame clínico e radiológico de coluna vertebral. O exame neurológico deve ser rápido e objetivo, priorizando determinar o nível de consciência, o tamanho e a reatividade pupilar, o padrão respiratório, a movimentação oculocefálica e a atividade musculoesquelética. O nível de consciência é avaliado de acordo com a Escala de Glasgow (Tab. 98.1) e classifica o TCE em leve (13 a 15 pontos), moderado (9 a 12 pontos) ou grave (8 pontos ou menos). A maioria dos casos que são admitidos no hospital são de TCE leve (80%), e, para fins de manejo, eles são subdivididos em quatro categorias, conforme a Tabela 98.2. Deve-se atentar para midríase ou miose, se as pupilas são isocóricas, e também verificar a resposta delas ao reflexo luminoso (Quadro 98.1). A movimentação ocular deve ser testada nos pacientes comatosos por meio da manobra dos olhos de boneca e das provas calóricas. Deve-se avaliar a atividade musculoesquelética em busca de assimetrias, posturas patológicas (descerebração ou decorticação) ou ausência de resposta motora. Se o paciente estiver alerta e conseguir falar, é possível determinar sua atenção, concentração (citar meses do ano de trás para frente), orientação e memória, observando se há sinais de amnésia retrógrada ou anterógrada. É preciso atentar também para sinais de comprometimento discreto de consciência, como sonolência, confusão mental e agitação psicomotora, pois podem ser indícios de irritação meníngea, bem como de cefaleia, vômitos e rigidez de nuca.

TABELA 98.1 Escala de Glasgow

Parâmetros	Escore
Melhor resposta verbal	
Nenhuma	1
Sons incompreensíveis	2
Palavras inadequadas	3
Confusa	4
Orientada	5
Abertura dos olhos	
Nenhuma	1
Resposta à dor	2
Resposta à fala	3
Espontânea	4
Melhor resposta motora	
Nenhuma	1
Descerebração (extensão anormal dos membros)	2
Decorticação (flexão anormal dos membros superiores)	3
Retirada	4
Localiza o estímulo doloroso	5
Obedece ao comando verbal	6
TOTAL	15

■ Diagnóstico

A realização de imagens do crânio deve ser obtida em boa parte dos casos de TCE. A tomografia computadorizada (TC) é o método de escolha, pois pode ser obtida rapidamente e fornece informações importantes. Não é necessária a investigação por imagem em pacientes com TCE leve, Glasgow 15 e exame neurológico normal – categoria 0 do TCE leve. A TC de crânio (TCC) deve ser obtida sem contraste e com janela óssea. Por meio dessa técnica é fácil visualizar fraturas, afundamentos, hematomas, hemorragias e edema cerebral. Essa técnica de imagem é superior à ressonância magnética (RM) na fase aguda, uma vez que a metabolização da hemoglobina torna evidente apenas algumas lesões na RM após três dias.

A monitoração da pressão intracraniana (PIC) é indicada para todos os casos de TCE grave com suspeita de

hipertensão intracraniana (HIC) e que permanecerão em monitoração intensiva. É uma das formas mais efetivas de monitorar a descompensação das lesões encefálicas, e são considerados aceitáveis valores até 20 mmHg – valor médio normal de 10 mmHg em adultos e 5 mmHg em crianças. Esse procedimento é invasivo e realizado por meio de intervenção neurocirúrgica.

O Doppler transcraniano tem sido utilizado para monitorar pacientes com TCE grave no ambiente hospitalar, pois permite o diagnóstico precoce de vasospasmo cerebral e hipertensão intracraniana.

■ Tratamento

O tratamento primário de pacientes com TCE deve prevenir a lesão secundária ao cérebro. Na fase aguda, deve-se atentar para os casos que apresentam mais risco e que podem levar ao óbito, ou seja, casos de TCE grave com risco de HIC. Os casos de hematomas com aumento da PIC devem ser manejados cirurgicamente de forma emergencial.

Os pacientes com TCE leve de categoria zero podem ser liberados de observação hospitalar, da mesma forma que os casos de TCE leve de categoria 1 com TCC normal. É preconizada a entrega de um folheto informativo para esses pacientes e seus acompanhantes com informações sobre os cuidados e a observação domiciliar durante 24 horas. Esse folheto deve ser objetivo, de fácil leitura e conter o que deve ser observado nesses casos, como alteração do nível de consciência, convulsões, vômitos, cefaleia intensa, confusão, perda de memória e déficits neurológicos. Deve-se orientar o retorno ao hospital imediatamente caso ocorra uma dessas manifestações. Indica-se também o uso de paracetamol como analgésico e que medicamentos com ácido acetilsalicílico sejam evitados nas primeiras 24 horas. Os pacientes com TCE leve, categorias 2 e 3, com TCC normal, devem ficar em observação hospitalar de 12 a 24 horas. Em todos os demais casos de TCE – leve com TC alterada, moderados e graves – deve haver permanência hospitalar e manejo, conforme a gravidade dos achados clínicos e radiológi-

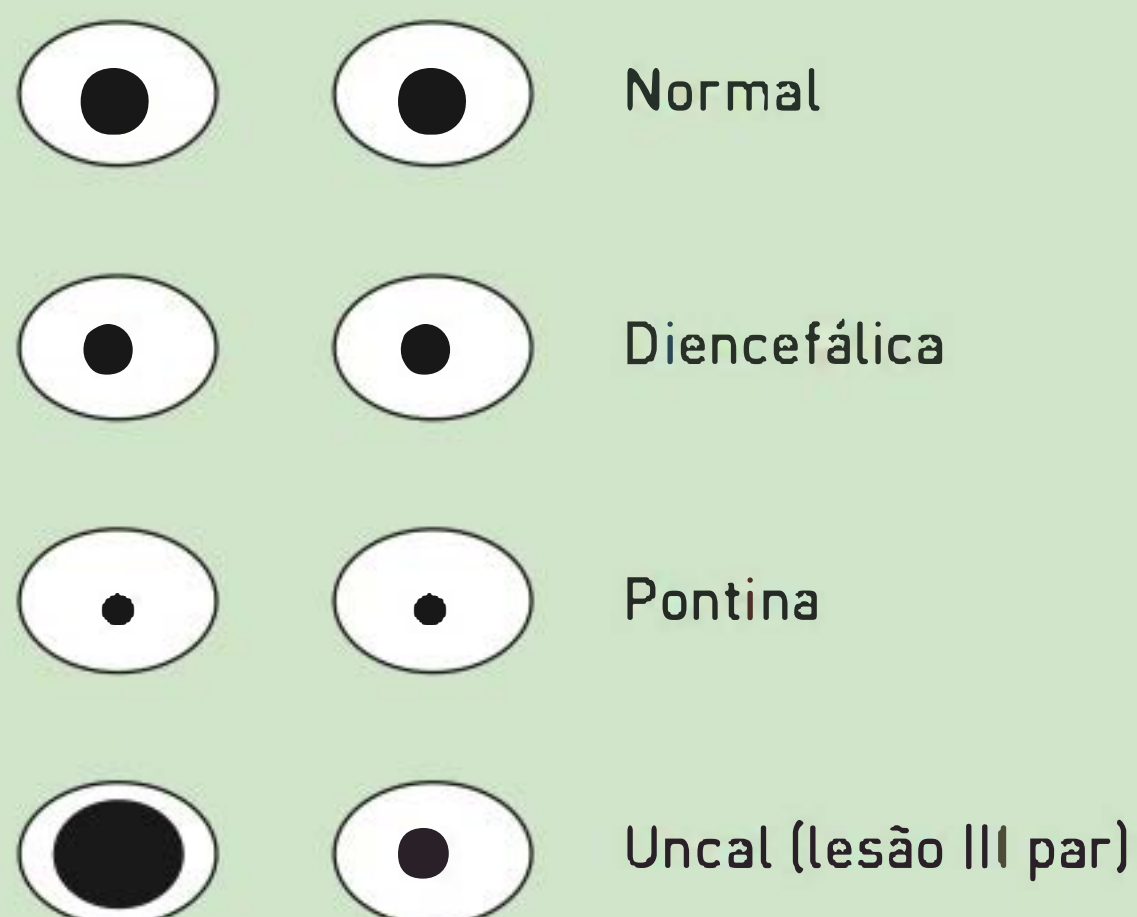
TABELA 98.2 Classificação do TCE leve

Categoria	Glasgow	Perda de consciência	Amnésia pós-traumática	Fatores de risco*
0	15	Não	Não	Ausentes
1	15	< 30 min	< 1 hora	Ausentes
2	15	Não	Não	Presentes
3	13-14	< 30 min	< 1 hora	Presentes ou não

* Idade menor que 2 ou maior que 60 anos; fratura craniana, cefaleia intensa, vômitos, crise convulsiva, déficit neurológico focal, distúrbio de coagulação conhecido, mecanismo do trauma com impacto de alta energia, circunstância do trauma não bem estabelecida, amnésia retrógrada de mais de 30 minutos.

QUADRO 98.1 Reações pupilares

A verificação de pupila midriática com reflexo fotomotor negativo sugere herniação transtentorial com compressão do terceiro nervo craniano ipsilateral – **pupila uncal** ou pupila de Hutchinson. Ela decorre de um processo expansivo por edema secundário a um hematoma ou hemorragia intraparenquimatosa. As avaliações de pupilas médias e fixas são sugestivas de lesões mesencefálicas, comprometendo o núcleo oculomotor – **pupila mesencefálica**. Já as de pupilas mióticas bilateralmente com reflexo fotomotor negativo caracterizam lesão na ponte – **pupila pontina**.



cos. Todos os pacientes com alteração de consciência e fratura craniana, mesmo que estáveis clinicamente, devem ficar em observação por 48 horas.

As lesões focais que requerem intervenção neurocirúrgica são contusões com efeito expansivo na TCC, causando piora neurológica ou aumento da PIC, contusões frontais ou temporais com mais de 20 mm³ e Glasgow entre 6 e 8, desvio de linha média de 5 mm ou compressão de cisternas da base e contusões com mais de 50 mm³. Os pacientes com afundamentos de crânio abertos devem ser operados de forma precoce. Para casos de afundamentos abertos pequenos e que não causam lesões subjacentes, pode-se realizar manejo clínico e instituir antibioticoterapia profilática. Em casos de afundamentos fechados, o tratamento é conservador, desde que não apresentem um defeito estético significativo e não ocorra deslocamento ósseo. Utiliza-se profilaxia antibiótica em casos de ferimentos penetrantes e que não causaram alterações neurológicas.

Para o manejo de pacientes com TCE grave, é necessário ambiente de terapia intensiva e monitoração de parâmetros básicos de sinais vitais, Glasgow, PIC, saturação venosa jugular de oxigênio e pressão de perfusão cerebral (PPF = PAM – PIC, onde PAM é a pressão arterial média).

A HIC pode ser manejada por meio da remoção do fator precipitante ou procurando permitir a expansão do tecido lesionado pela craniectomia. Além disso, pode-se utilizar medidas como hiperventilação, drenagem ventricular por meio de uma derivação ventricular externa (DVE) ou uso

de manitol (0,25 a 1 g/kg aplicado rapidamente). O uso de barbitúricos é utilizado apenas em casos de falha das medidas iniciais.

A indicação de anticonvulsivantes, hipotermia ou uso de corticosteroides é questionada e não apresenta um consenso estabelecido.

HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA

Definição

A hemorragia subaracnóidea (HSA) é causada por um sangramento arterial que ocorre no espaço subaracnóideo, podendo se estender para dentro do parênquima cerebral e/ou para dentro dos ventrículos cerebrais (Fig. 98.2).

A HSA corresponde a 1 a 7% de todos os acidentes vasculares cerebrais e tem como causa mais comum a ruptura de aneurisma intracraniano, sendo esse o responsável por 80% dos casos. Ela apresenta uma alta taxa de mortalidade e morbidade. A HSA não aneurismática ocorre em 20% dos casos e evidencia um bom prognóstico, não havendo comumente complicações neurológicas. No Quadro 98.2, constam as causas de HSA.

São fatores de risco modificáveis tabagismo, abuso de álcool, hipertensão arterial sistêmica e uso de cocaína. Pacientes com história familiar de parente de primeiro grau com HSA relacionada a aneurismas intracranianos apresentam alto risco para a doença. Doenças associadas à existência de aneurismas intracerebrais e HSA incluem doença renal policística, síndrome de Ehlers-Danlos (tipo

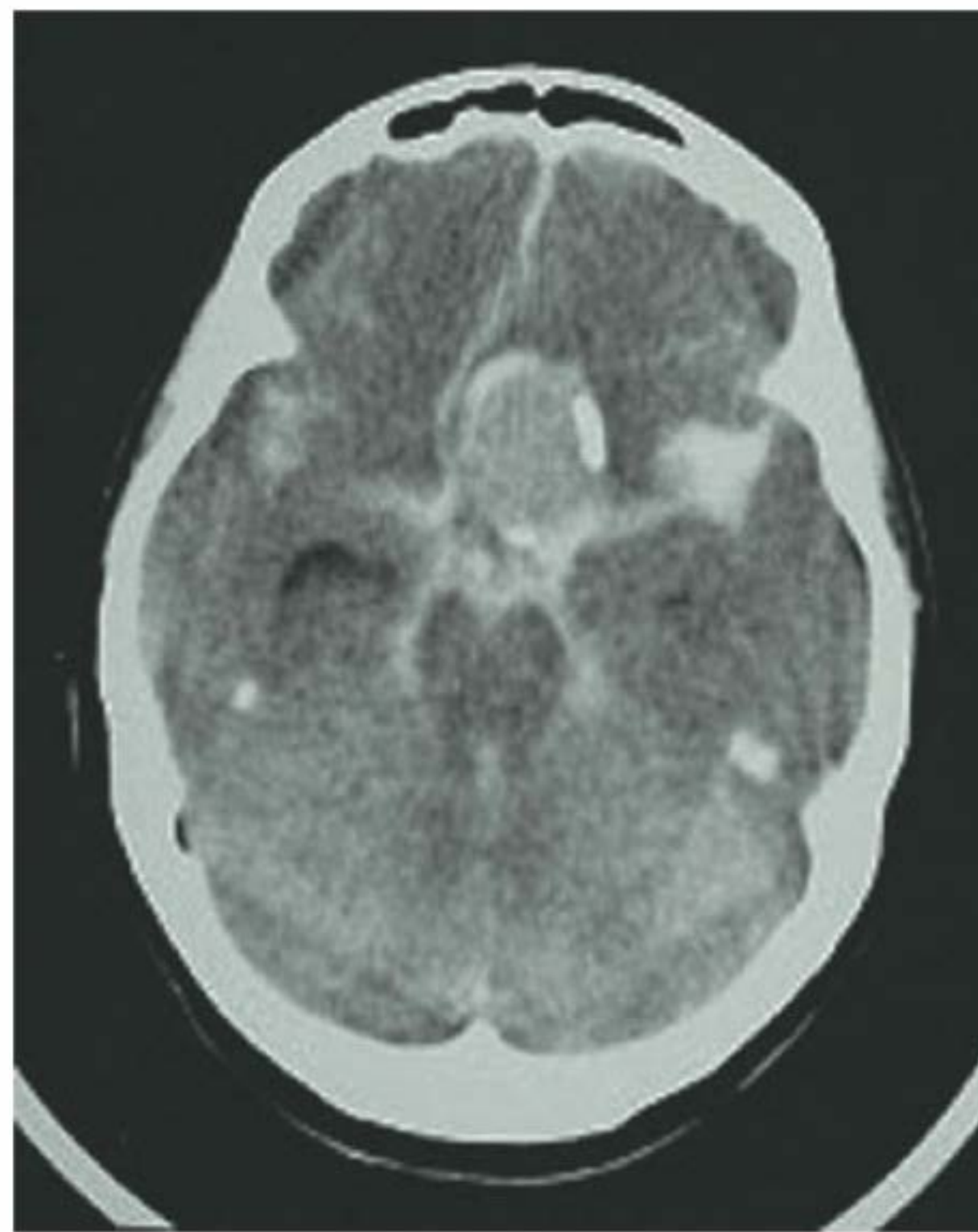


FIGURA 98.2

Aneurisma gigante da artéria carótida interna esquerda. Hemorragia subaracnóidea e ventricular.

Fonte: Departamento de Anatomia Patológica da FCM -UNICAMP.¹

QUADRO 98.2 Causas de hemorragia subaracnóidea

Ruptura de aneurisma intracraniano	Arterites
Trauma	Embolias
Hemorragia intracerebral hipertensiva	Neoplasias intracranianas
Malformações arteriovenosas	Moyamoya
Distúrbios hemorrágicos	Nefrite hemorrágica
Dissecção das artérias intracranianas	Causas indeterminadas
Colagenoses	

IV), displasia fibromuscular, malformação arteriovenosa, síndrome de Marfan.

O risco de ruptura varia conforme o tamanho e a localização do aneurisma. Os principais fatores relacionados à piora da evolução são baixo nível de consciência na admissão, idade avançada e volume do sangramento evidenciado na TCC inicial.

■ Epidemiologia

A HSA afeta aproximadamente 10 a 25/100.000 pessoas por ano, sendo que cerca de 10 a 15% morrem antes de serem atendidas em serviço médico. A incidência aumenta com a idade mais avançada, havendo uma média de apresentação de 55 anos.

As mulheres apresentam mais risco (1,6) do que os homens, assim como os negros, que evidenciam uma taxa de 2,1 em relação aos brancos. De forma geral, a HSA causa 5% das mortes por AVC e é responsável por 27% de todos os anos potenciais de vida perdidos relacionados ao AVC. O ressangramento é a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes que sobrevivem ao primeiro sangramento.

■ Sinais e sintomas

Deve-se considerar sempre o diagnóstico de HSA em pacientes com uma apresentação típica de cefaleia súbita e intensa, frequentemente descrita como a “pior dor de cabeça da sua vida”. Pode estar associada a náusea, vômito, dor cervical, fonofobia, fotofobia, perda de consciência e crises convulsivas. Em 30% dos casos, a cefaleia é lateralizada, sendo a maioria para o lado do aneurisma. O exame físico pode evidenciar hemorragia retiniana, meningismo, diminuição do nível de consciência e déficit neurológico focal. Alguns achados tardios são paralisia do terceiro nervo (aneurisma comunicante posterior), paralisia do sexto nervo (aumento da PIC) e combinação de hemiparesia e afasia ou negligência visuoespacial (aneurisma de artéria cerebral média).

A cefaleia pode ser o único sintoma que ocorre em mais de 40% dos pacientes e pode melhorar completamente em minutos ou horas, sendo denominada cefaleia sentinela. Essa cefaleia pode ocorrer sem que haja HSA e está relacionada ao aumento do aneurisma ou a um sangramento na parede do aneurisma. A avaliação de emergência da cefaleia sentinela é importante, pois esses pacientes podem apresentar uma HSA grave em até três semanas.

■ Diagnóstico

Havendo suspeita de HAS, uma TCC sem contraste deve ser o primeiro exame realizado. Um exame de boa qualidade pode evidenciar HSA em 100% dos casos nas primeiras 12 horas, porém, com o passar dos dias, a sensibilidade do exame diminui.

O sangue extravasado é hiperdenso, mas, em pacientes com anemia (hemoglobina abaixo de 9%), apresenta-se isodenso, o que dificulta o diagnóstico. A TCC também evidencia hematoma intraparenquimatoso, hidrocefalia e edema cerebral e pode prever a localização do aneurisma. Esse exame é também o mais confiável para prever vasospasmo cerebral e má evolução.

A punção lombar deve ser realizada em pacientes com suspeita de HSA e com TCC que apresenta resultado negativo ou duvidoso. Deve-se coletar o líquido cerebrospinal em quatro frascos consecutivos e determinar a contagem de hemácias em cada um desses frascos. Os achados consistentes com HSA são pressão de abertura elevada, contagem de hemácias aumentada que não diminui do primeiro para o quarto frasco e xantocromia. Se o líquido cerebrospinal apresentar resultado duvidoso, deve-se realizar uma angiografia cerebral ou uma angiotomografia cerebral.

Confirmada a HSA, é fundamental a realização de angiografia cerebral para avaliar a forma e a relação dos aneurismas cerebrais com o sistema arterial. A angiografia deve ser realizada novamente em duas a três semanas nos casos de HSA em que não há alterações vasculares evidentes.

A angiografia cerebral é o exame padrão-ouro para diagnóstico de aneurisma cerebral, mas a angiotomografia cerebral também tem sido bastante realizada, pois é um exame não invasivo e apresenta sensibilidade e especificidade comparáveis às da angiografia cerebral.

A RM nuclear apresenta baixa sensibilidade nas primeiras 24 a 48 horas devido à reduzida concentração de meta-hemoglobina.

■ Tratamento

A HSA é uma emergência neurocirúrgica que pode apresentar boa evolução desde que tratada adequadamente. Todos os pacientes com HSA devem ser avaliados e trata-

dos com base nos protocolos de emergência, procurando manter via aérea permeável e função cardiovascular preservada (Fig. 98.3).

Existem escalas para a graduação dos pacientes com HSA. Elas são importantes para avaliação da conduta e do prognóstico, como a escala de Hunt-Hess (Tab. 98.3).

Deve-se monitorar continuamente a pressão arterial, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a diurese, a saturação de oxigênio, a pressão intracraniana em pacientes que apresentam graus da escala Hunt-Hess 4 e 5, assim como o estado pupilar e o nível de consciência.

Os seguintes exames devem ser solicitados:

- Hemograma, glicemia, coagulograma, ureia, creatinina e gasometria arterial
- Eletrocardiograma
- Raio X de tórax

Orientações (ver também Tab. 98.4):

- Manter a cabeceira da cama elevada a 30°.

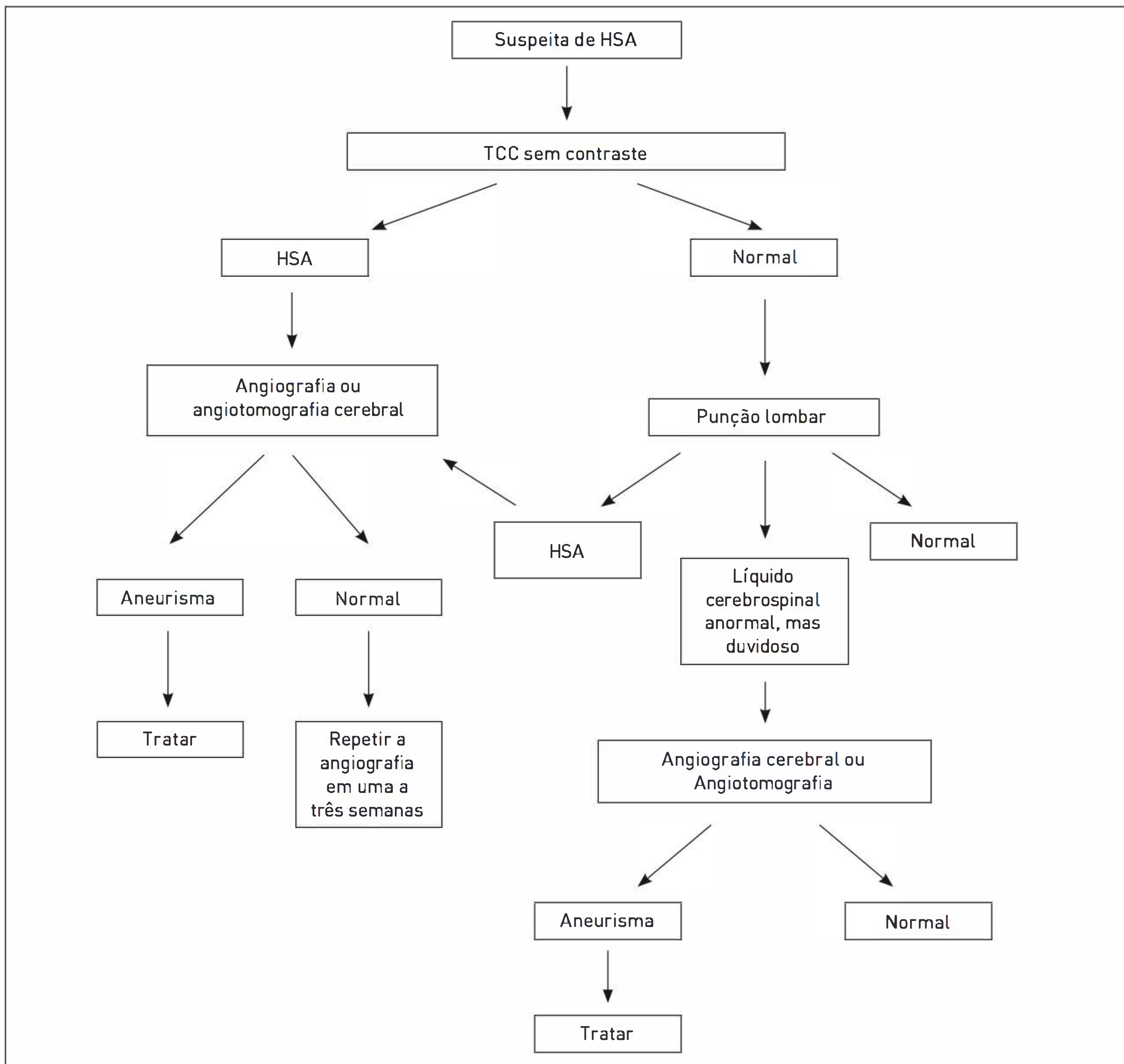


FIGURA 98.3

Fluxograma de manejo dos casos suspeitos de HSA.

TABELA 98.3 Escala de Hunt-Hess

Graus	Quadro clínico
I	Assintomático ou com moderada cefaleia
II	Cefaleia moderada a intensa, rigidez de nuca, com ou sem déficits de nervo cranianos
III	Confusão, letargia ou sintomas focais moderados
IV	Estupor e/ou hemiparesia Coma e/ou postura em extensão

- Anticonvulsivantes: iniciar a administração de anti-convulsivantes na admissão do paciente, pois crises convulsivas podem aumentar as chances de ressangramento.
- Controle da PA: é fundamental para manter a perfusão cerebral, e os valores não devem exceder 150 mmHg para a pressão arterial sistólica em pacientes sem obliteração do aneurisma. Medicamentos como clonidina, inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores são indicados no controle da PA, uma vez que os antagonistas do cálcio e a hidralazina apresentam ação muito rápida, e os nitratos causam aumento da PIC.
- Emolientes fecais e enemas: o uso desses recursos é útil para evitar obstipação até que a evacuação esteja normalizada.
- Controle da dor: a dor pode ser controlada com dipirona, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides e, em casos de dor persistente, com narcóticos.
- Sedativos da tosse: se o paciente apresentar tosse persistente, avaliar a necessidade do uso de antitusígenos, lidocaína e aerossol.

TABELA 98.4 Orientações para tratamento de HSA

Dor	Administrar morfina (2-4 mg, IV, a cada 2-4h) ou codeína (30-60 mg, IM, a cada 4h)
Profilaxia gastrointestinal	Ranitidina ou omeprazol
Pressão arterial	Manter a TA sistólica entre 90 e 140 mmHg antes do tratamento do aneurisma e menor do que 200 mmHg após
Glicemia	Manter entre 80 e 120 mg/dL
Temperatura corporal	Manter temperatura axilar menor ou igual a 37,2°C
Antagonista do cálcio	Nimodipina (60 mg, VO, a cada 4 h) por 21 dias
Anticonvulsivantes	Fenitoína ou ácido valproico
Fluidos e hidratação	Manter euvolemia, mas, se existir vasospasmo cerebral, manter hipervolemia

- Corticoides: a utilização desse medicamento é questionada, mas parece ser eficaz no tratamento anti-inflamatório da HSA.
- Hipertermia e hipoglicemia: devem ser corrigidas, pois estão relacionadas à pior evolução.
- Antagonista do cálcio: reduz o risco de complicações isquêmicas. A nimodipina é atualmente recomendada.
- Agentes antifibrinolíticos: o uso prolongado diminui o risco de ressangramento, mas é associado a aumento do risco de isquemia cerebral e eventos trombóticos sistêmicos. No entanto, a terapia antifibrinolítica pode ser utilizada apenas durante um curto período antes do tratamento do aneurisma.
- Medidas profiláticas para trombose venosa profunda: podem ser usadas meias elásticas e/ou pneumáticas e, depois do tratamento do aneurisma, pode-se administrar heparina SC.

Há dois tipos de tratamento para pacientes com aneurismas: clipagem neurocirúrgica e *coiling* endovascular. Para escolher o tratamento mais apropriado, é preciso avaliar cada caso individualmente, considerando a idade do paciente, as comorbidades presentes, a localização do aneurisma, bem como sua morfologia e a relação com os vasos adjacentes.

■ Complicações associadas à HSA

- Alterações cardíacas: em até 50% dos casos podem ocorrer alterações eletrocardiográficas, como *flutter*, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, contrações atriais e ventriculares prematuras.
- Hiponatremia (NA < 135 mmol/L): a hiponatremia é associada à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e à síndrome cerebral perdedora de sal. É necessário diferenciar as duas síndromes para que seja realizado o tratamento corretamente.
- Edema pulmonar neurogênico: esse edema ocorre em 14% dos casos de HSA, e a sua incidência é diretamente proporcional à gravidade da hemorragia. É associado à estimulação simpática intensa, causando aumento da permeabilidade capilar pulmonar, manifestado por hipoxia refratária à oxigenoterapia.
- Ressangramento: há ressangramento em 7% dos pacientes e principalmente nas primeiras 24 horas. Esses pacientes apresentam um alto risco de incapacidade neurológica permanente e uma mortalidade de cerca de 50%. Não está relacionado à pressão arterial da admissão ou à localização do aneurisma. A melhor forma de prevenção é o tratamento cirúrgico precoce. Controle da PA, repouso no leito e sedação do paciente podem auxiliar, mas não previnem o ressangramento.

- **Hidrocefalia:** essa manifestação ocorre devido à interferência no fluxo de líquido cerebrospinal por sangue presente no espaço subaracnóideo, aqueduto silviano e/ou saída do quarto ventrículo, como também pela dificuldade de reabsorção do líquido cerebrospinal por granulações aracnóides. Pode ser necessário tratamento com uma derivação ventriculoexterna temporária ou uma derivação permanente.
- **Vasospasmo cerebral:** o vasospasmo cerebral ocorre provavelmente devido a uma reação inflamatória na parede do vaso sanguíneo e se desenvolve entre 4 a 12 dias após a HSA. O melhor preditor de vasospasmo é o volume de sangue observado na TCC inicial. Consiste em uma complicação neurológica muito grave, que, quando não tratada adequadamente, pode provocar isquemia cerebral.

HEMORRAGIA SUBDURAL

■ Definição

A hemorragia subdural é definida como uma coleção de sangue no espaço dural (Fig. 98.4). Pode ser aguda quando ocorre nas primeiras 72 horas após o trauma, subaguda se o desenvolvimento for entre o quarto e o vigésimo primeiro dia e crônica se ocorrer após a terceira semana subsequente ao TCE.

■ Hematoma subdural agudo (HSDA)

Em geral, o HSDA decorre do estiramento das veias-ponte que se rompem, gerando sangramento no espaço subdural, ou de lesões de veias e artérias corticais com rotura da pia-máter e extravasamento de sangue para o espaço dural.

Frequentemente ocorre de forma unilateral e se localiza no hemisfério cerebral oposto ao traumatizado.

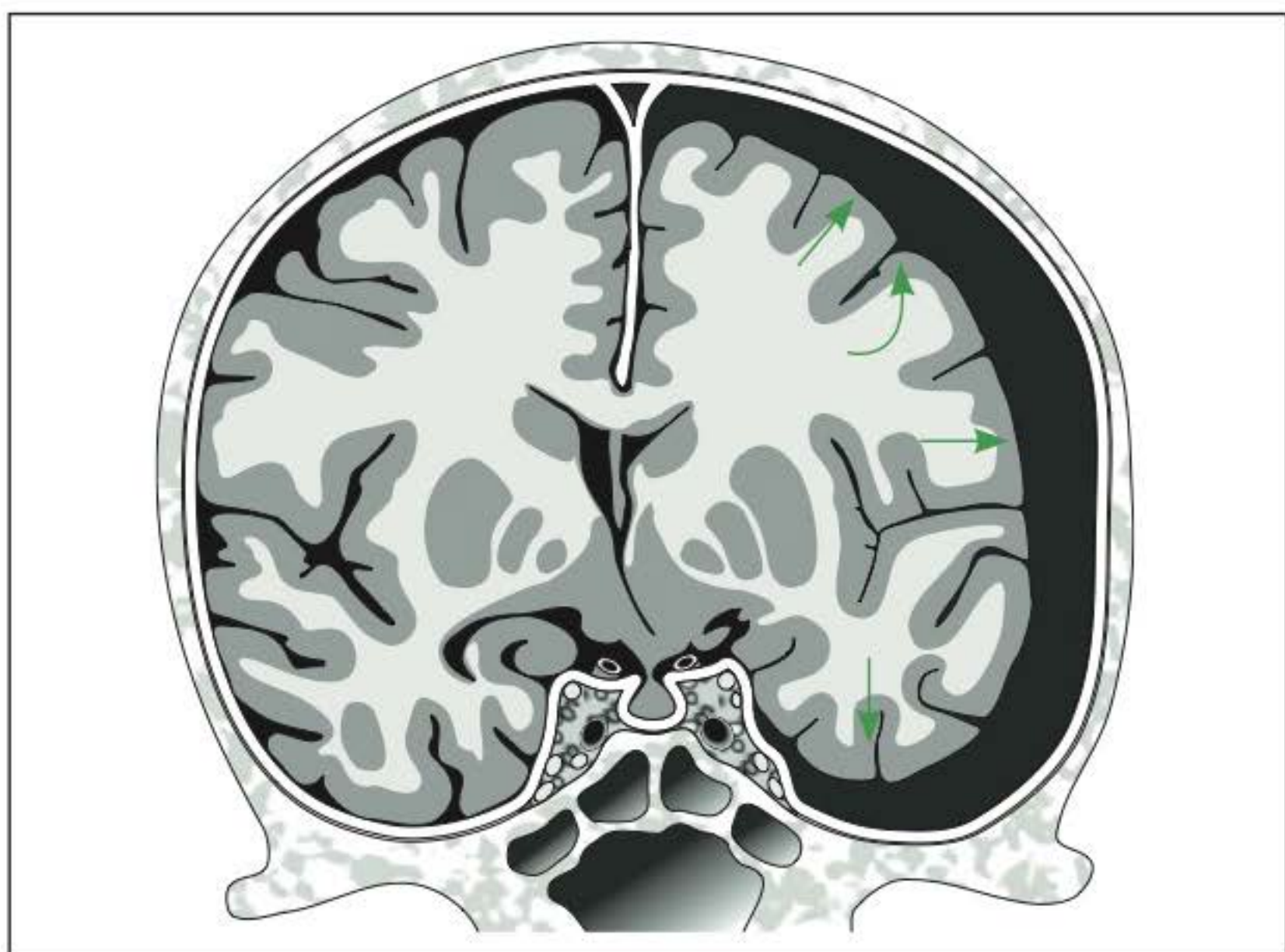


FIGURA 98.4
Hemorragia subdural.

Na maioria das vezes, há edema e tumefações cerebrais unilaterais devido a uma hiperemia vascular acentuada.

Os pacientes idosos e alcoólatras são mais propensos a hematomas subdurais. Algumas causas de HSDA são TCE, ruptura de aneurisma cerebral e malformações arteriovenosa e dural.

Epidemiologia

O HSDA corresponde a 50 a 60% dos casos de hematomas agudos pós-traumáticos e frequentemente está associado a contusões e lacerações do parênquima encefálico.

A mortalidade varia de 50 a 90% e tem uma relação diretamente proporcional com a rapidez em que o tratamento é iniciado. A mortalidade dos pacientes que são admitidos no hospital em coma e realizam cirurgia a fim de remover o hematoma está entre 57 e 68%.

Sinais e sintomas

Cerca de 50% dos pacientes com HSDA perdem a consciência devido à lesão, 25% estão em coma quando chegam ao hospital e metade dos que despertam perdem a consciência uma segunda vez, após um período lúcido de minutos ou horas, com a expansão do hematoma. O período lúcido ocorre em 12 a 38% dos pacientes e não há evidência de que esteja relacionado à evolução.

Ocorrem hemiparesia e alterações pupilares, e frequentemente elas auxiliam na identificação do hemisfério afetado.

Diagnóstico

A TCC sem contraste é o exame de escolha. Ela evidencia uma massa em forma de crescente (meia-lua), hiperatenuante, adjacente à tábua interna.

A maioria dos hematomas localiza-se na convexidade encefálica, mas podem apresentar-se também em regiões inter-hemisféricas, ao longo do tentório e, raramente, na fossa posterior.

Nas primeiras 12 horas, é difícil evidenciar o sangue por meio de RM devido à presença de hemoglobina oxigenada, mas, após esse período, esse exame se equipara ou até mesmo supera a TC no diagnóstico de HSA.

- Nas primeiras 72 horas, o HSDA apresenta-se hiperdenso em relação ao parênquima encefálico na TCC, mas tende a ficar isodenso em seguida.
- O diagnóstico diferencial na TCC é realizado, principalmente com o hematoma epidural (HED). Deve-se ressaltar que o HED apresenta uma forma de lente biconvexa, e o HSDA, uma forma côncava.

Tratamento

Os pacientes que apresentam HSDA com espessura de 5 mm ou mais e desvio da linha média superior à 0,5 mm

na TCC devem ser operados, independentemente do escore na escala de coma de Glasgow (GCS). A idade do paciente, as alterações pupilares, o GCS, as comorbidades e a existência de outras lesões intracranianas podem influenciar a decisão terapêutica a ser realizada.

Os pacientes tratados cirurgicamente em até quatro horas apresentam mortalidade de 30% e recuperação funcional de 65% quando comparados aos tratados após quatro horas, que evidenciam mortalidade de até 90% e recuperação funcional de 19%. A recuperação funcional desses pacientes foi avaliada segundo a escala de prognóstico de Glasgow (EPG).

Fatores que influenciam diretamente a recuperação funcional (segundo a EPG) dos pacientes com HSDA:

- Período entre o TCE e o tratamento
- Idade > 65 anos
- Acidente automobilístico
- GCS de 3 a 4 na admissão
- PIC superior a 45 mmHg no pós-operatório imediato

Os pacientes com HSDA e GCS menor que 9 devem ter a PIC monitorada. Indica-se o uso de fenitoína durante a internação e nos seis meses subsequentes devido ao risco de convulsões (10%).

■ Hematoma subdural crônico (HSDC)

Na maioria dos casos, o HSDC decorre de traumatismos comuns com pouca ou nenhuma compressão cerebral devido à atrofia cerebral coexistente. Também podem apresentar-se de forma espontânea ou idiopática.

Passada uma semana, os fibroblastos na superfície interna da dura-máter formam uma membrana externa espessa. Após duas semanas, é formada uma camada fina interna, acarretando encapsulação do coágulo que começa a se liquefazer. Pode ocorrer expansão do hematoma devido a sangramentos recidivantes ou efeitos osmóticos relacionados ao alto conteúdo de proteínas do líquido.

O HSDC de longa duração acaba por se liquefazer, gerando higromas, e, em alguns casos, as membranas podem se calcificar.

Epidemiologia

A incidência de HSDC é de 1,5 a 3/100.000 pessoas por ano. Esse tipo de hematoma em geral ocorre em pacientes com mais de 50 anos, e há predomínio de doentes do sexo masculino (3:1). Em 25 a 50% dos casos, não há traumatismo craniano reconhecido.

São fatores de risco para HSDC alcoolismo, epilepsia, drenagem excessiva de derivações ventriculoperitoneais,

distúrbios hemorrágicos, incluindo uso de ácido acetilsalicílico e anticoagulantes.

Sinais e sintomas

O HSDC pode provocar as mais variadas manifestações neurológicas. Cefaleia é a queixa, na maioria dos casos, manifestando-se de forma evolutiva e em geral lateralizada. Em pacientes com mais de 75 anos, o envolvimento motor pode anteceder a cefaleia.

Os pacientes com HSDC podem apresentar sinais neurológicos focais de lento desenvolvimento, sintomas de hipertensão intracraniana, alterações comportamentais e cognitivas, crises convulsivas focais ou generalizadas e alterações de marcha.

Deve-se ressaltar que nem sempre os sintomas de HSDC manifestam-se de forma evolutiva. Algumas vezes pode haver hemiplegias súbitas semelhantes ao que ocorre em pacientes com acidente vascular cerebral.

Diagnóstico

A TCC e a RM são os exames escolhidos nesses casos. A imagem característica é de uma coleção subdural, normalmente frontotemporal, unilateral ou bilateral (8,7 a 32% dos casos). A densidade apresentada na TCC varia conforme a fase do hematoma, podendo ser isodenso ou hiperdenso em relação ao parênquima encefálico nos hematomas subagudos e hipodenso nos hematomas crônicos.

Algumas vezes, em pacientes com HSDA, há uma lesão de densidade heterogênea que indica sangramento recorrente.

Não há correlação entre as alterações na TCC pré-operatória e a evolução pós-operatória dos pacientes.

Tratamento

A cirurgia, nos casos de HSDC, é indicação universal, mas há a possibilidade de acompanhamento de pequenos hematomas subdurais se não houver sintomas clínicos definitivos. Novas intervenções para hematomas subdurais crônicos são necessárias em cerca de 15% dos casos.

HEMATOMA EPIDURAL

■ Definição

O hematoma epidural é uma coleção de sangue no espaço epidural que separa a dura-máter da tábua óssea interna do crânio (Fig. 98.5). Esse hematoma pode ser de origem arterial ou venosa. É causado geralmente por ruptura da parede das artérias meníngeas, mais frequentemente a artéria meníngea média, mas, em 15% dos casos, o san-

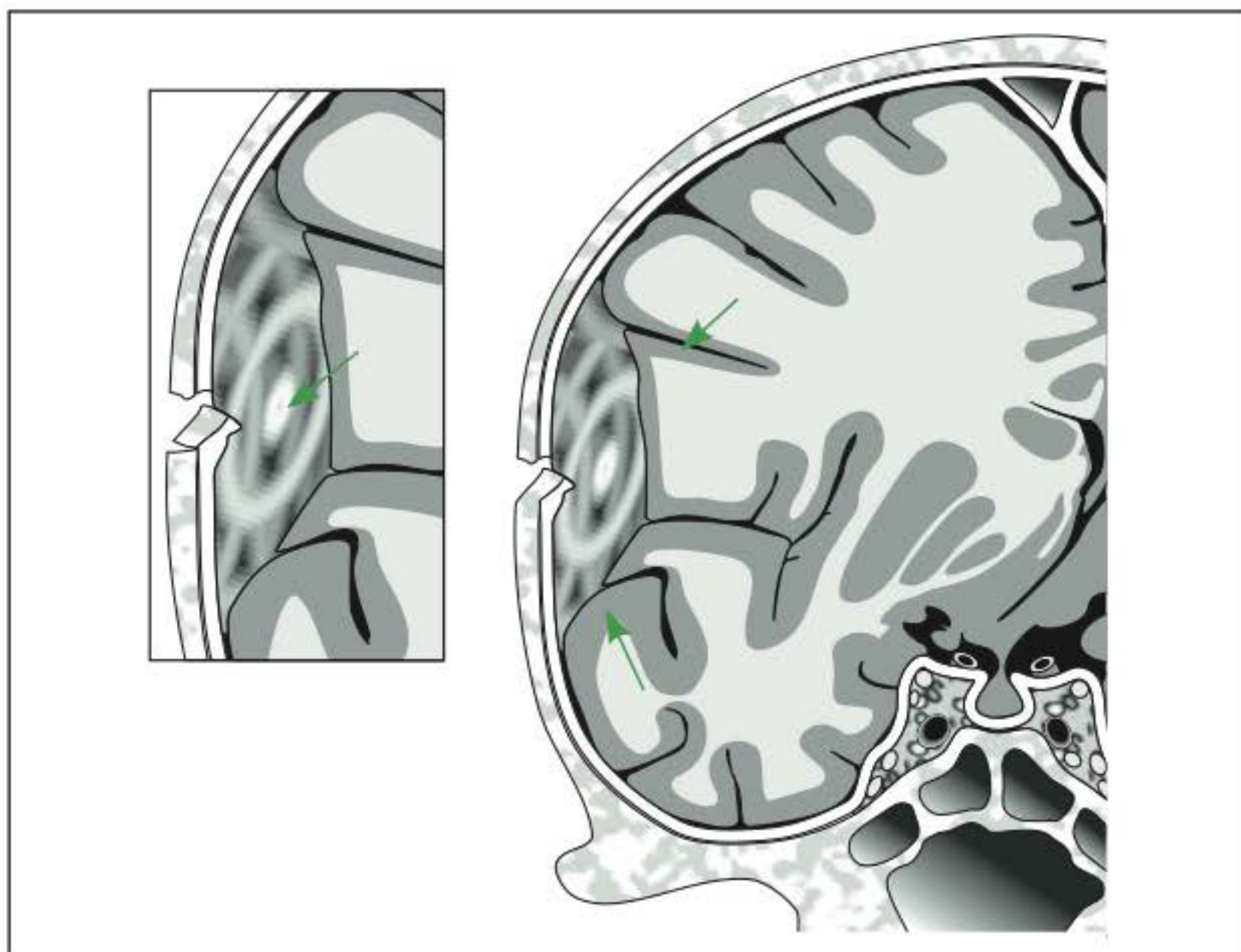


FIGURA 98.5
Hematoma epidural.

gramento é proveniente de um dos seios durais. Esses sangramentos apresentam-se de forma mais insidiosa, enquanto os de origem arterial correspondem aos quadros mais agudos. O hematoma epidural é menos incidente em crianças e idosos, pois a dura-máter está mais aderida à tábua óssea nessas faixas etárias.

Esse tipo de hematoma ocorre mais na região temporal (70%), mas pode afetar também as regiões frontobasal, occipital e da fossa posterior. Há fratura de crânio em 70 a 95% dos casos.

Os hematomas epidurais espontâneos estão associados a doenças infecciosas do crânio, distúrbios da coagulação, malformações vasculares da dura-máter e metástases da calota craniana. Nessas situações, não há história ou sinais de traumatismo.

■ Epidemiologia

Esse hematoma ocorre em 2% dos pacientes com traumatismo de crânio. O pico de incidência do hematoma epidural é entre 20 e 30 anos, sendo raro em pacientes com mais de 50 a 60 anos. Em pacientes pediátricos, a média de idade é entre 6 e 10 anos.

Os acidentes de trânsito causam 53% dos casos em adultos, e, em crianças, as quedas correspondem a 49% dos casos.

■ Sinais e sintomas

Nos pacientes com hematoma extradural, cerca de 22 a 56% estão em coma na admissão ou no pré-operatório imediato.

O hematoma epidural pode apresentar-se de forma assintomática quando for de pequeno a médio volume e sem efeito de massa ou com a típica história de trauma seguido de perda transitória da consciência (período

lúcido) e coma. Cerca de 12 a 42% dos pacientes permanecem conscientes durante o período entre o trauma e a cirurgia.

Os sintomas manifestam-se conforme o grau de agressão sofrida pelas estruturas próximas ou à distância.

Com a expansão do hematoma epidural, ocorre dilatação da pupila ipsilateral por compressão do terceiro nervo craniano pelo giro do hipocampo devido à projeção deste sobre a margem livre do tentório. A alteração pupilar sinaliza uma compressão iminente do tronco cerebral.

Alterações pupilares, como anisocoria ou pupilas fixas e midriáticas, ocorrem em 62% dos pacientes em coma na admissão.

Em casos de hematomas epidurais isolados, sem lesões intracranianas associadas, após certo período de lucidez, ocorrem perda da consciência e progressiva disfunção mesencefálica com sinais localizatórios, tais como midríase ipsilateral e hemiplegia contralateral.

Cefaleia, vômitos, alterações de equilíbrio, confusão mental e crises convulsivas podem ocorrer.

■ Diagnóstico

O diagnóstico precoce é fundamental, pois a mortalidade é de cerca de 100% em pacientes não tratados e de 5 a 30% nos tratados. A sobrevida melhora com a diminuição do intervalo entre a lesão e a intervenção cirúrgica nos pacientes que podem realizar tal procedimento.

A TC é o exame escolhido, pois, além de proporcionar o diagnóstico preciso, fornece informações sobre as dimensões e a localização do hematoma.

O hematoma extradural apresenta-se, na TC, como uma imagem hiperdensa, em forma de lente biconvexa, pois a coleção é limitada pelas fixações firmes da dura-máter às suturas cranianas.

■ Tratamento

O tratamento para pacientes com hematoma epidural é cirúrgico, realizado por meio de craniotomia ou craniectomia, conforme a localização ou a extensão do hematoma. Não há consenso sobre o método de escolha, mas a craniotomia possibilita uma remoção mais completa do hematoma.

A indicação cirúrgica para pacientes com hematoma extradural agudo é baseada no escore da escala de coma de Glasgow, no exame pupilar, nas comorbidades do paciente, nos achados verificados na TC e na idade do paciente.

Em pacientes com hematoma epidural agudo, a espessura do coágulo, o volume do hematoma e o desvio da linha média na TC pré-operatória estão relacionados à evolução do paciente.

O tratamento conservador pode ser realizado em casos de hematomas pequenos, sem efeito de massa e sintomatologia clínica significativa.

O paciente deve ser internado em uma unidade neurocirúrgica e reavaliado neurologicamente de forma intensiva.

A primeira TCC de acompanhamento nesses pacientes deve ser feita entre seis a oito horas após o trauma.

O período entre a cirurgia e a deterioração neurológica (início de alterações pupilares e coma) é mais importante do que o período entre o trauma e a cirurgia na evolução do paciente. Nesses pacientes que iniciam a deterioração, a cirurgia deve ser realizada o mais rápido possível, pois cada hora de atraso está associada progressivamente à pior evolução.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A TCC da paciente evidenciou uma HSA. A partir da angiotomografia, foi verificada uma formação aneurismática de artéria cerebral média esquerda.

A paciente foi avaliada pela equipe neurocirúrgica, que a encaminhou imediatamente para procedimento cirúrgico de clipagem de aneurisma. Houve boa evolução no pós-operatório.

REFERÊNCIA

1. Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP. Neuroimagem vascular: índice com miniaturas [Internet]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/radvascminis.html>.

LEITURAS RECOMENDADAS

Arruda OM, Arruda JB. Hematoma subdural crônico. In: Melo-Souza SE, editor. Tratamento das doenças neurológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. Bullock MB, Chesnut J, Gordon D. Surgical Management of Acute Subdural Hematomas. *Neurosurgery* 2006; 58: S2-16-S2-24.

Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, et al. Surgical management of acute epidural hematomas. *Neurosurgery*. 2006;58(3 Suppl):S7-15.

Bullock R, Smith RM, van Dellen JR. Nonoperative management of extradural hematoma. *Neurosurgery*. 1985;16(5):602-6.

Carneiro RI. Hemorragia extradural. In: Melo-Souza SE, editor. Tratamento das doenças neurológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA, organizadores. Rotinas em neurologia e neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Costa V, Teixeira MM. Hemorragia subaracnóidea. In: Melo-Souza SE, editor. Tratamento das doenças neurológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachoid hemorrhage: an update systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.

Hamamoto O, Nakano H, Guerreiro NE, Bizzacchi JM, Dantas Filho VP, Carelli EF, et al. Spontaneous epidural hematoma. Report of two cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3A):453-6.

Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The Burden, trends, and demographics of mortality from subarachoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50(5):1413-8.

Lee YB, Kwon SJ. A more detailed classification of mild head injury in adults and treatment guidelines. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(5):451-8.

Lucas, CP. Hematoma subdural agudo. In: Melo-Souza SE, editor. Tratamento das doenças neurológicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Nitrini, R; Bacheschi, LA. A neurologia que todo médico deve saber. São Paulo: Maltese; 1993.

Rowland LP, organizador. Merrit: tratado de neurologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.

Rowland LP, organizador. Merrit: tratado de neurologia. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Sterr A, Herron KA, Hayward C, Montaldi D. Are mild head injuries as mild as we think? Neurobehavioral concomitants of chronic post-concussion syndrome. *BMC Neurol*. 2006;6:7.

Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354(4):387-96.

Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Clinical review: prognostic value of resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11(5):230.

Vertigem

Diogo C. Haussen

Francisco Tellechea Rotta

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 42 anos, branco, vem ao consultório devido a tontura intensa com duração de cinco dias. O paciente apresenta história de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia. Ele relata que passa por episódios nos quais sente o ambiente girar e sua duração varia entre minutos e poucas horas. Ele afirma que ocorrem náusea e sudorese associadas. Não há piora ou alívio com mudanças de posição da cabeça. Relata também ter apresentado infecção de vias respiratórias altas recentemente. O paciente utiliza as seguintes medicações: captopril, sinvastatina, ácido acetilsalicílico e metformina. O exame físico evidencia nistagmo horizontal com componente rápido à esquerda e mais intenso ao olhar para esse lado, além de perda auditiva à direita. Os sinais vitais verificados em decúbito são pressão arterial de 130/90 mmHg e 70 pulsos. Após 2 minutos de ortostatismo, a pressão arterial é de 130/85 mmHg e a frequência cardíaca é de 90 bpm.

DEFINIÇÃO

A vertigem é um sintoma de ilusão de movimento – balanço, suspensão, inclinação –, podendo ser percebido como automovimento ou movimento do ambiente. Ela pode ser relatada como tontura, mas deve ser diferenciada de sensação de cabeça leve e de desequilíbrio relacionado a outras condições.

EPIDEMIOLOGIA

A vertigem é um sintoma comum, sendo relatada em um terço da população ao longo da vida.

PATOGÊNESE

A patogênese é determinada conforme a localização do problema: a vertigem central é decorrente de lesão no SNC, e a vertigem de origem periférica ocorre devido a lesão do aparato labiríntico periférico e do nervo vestibular. A palavra labirinto é origem grega: algo de composição ou

construção bastante intrincada. Fazem parte do labirinto a cóclea e o sistema vestibular (em conjunto, denominados labirinto membranoso), que são revestidos pelo labirinto ósseo (Fig. 99.1).

O sistema vestibular é preenchido por endolinfa e contém órgãos neuroepiteliais. Estes contêm cílios que fazem a leitura da movimentação do fluxo de endolinfa e são localizados dentro do utrículo/sáculo (mácula), um em cada ampola de cada canal semicircular. Entre o labirinto membranoso e o ósseo, existe o líquido perilinfático (Fig. 99.2).

Deve-se visualizar a ação de cada sistema vestibular como se empurrasse o sistema contralateral. Quando o efeito é simétrico, há equilíbrio. A partir do momento que um dos vestíbulo é hipofuncionante, o labirinto contralateral empurra os olhos e as extremidades em direção contrária (Fig. 99.3).

SINAIS E SINTOMAS

As doenças vestibulares periféricas apresentam-se como vertigem súbita e grave, geralmente associada a náuseas e vômitos. A maioria das doenças vestibulares periféricas

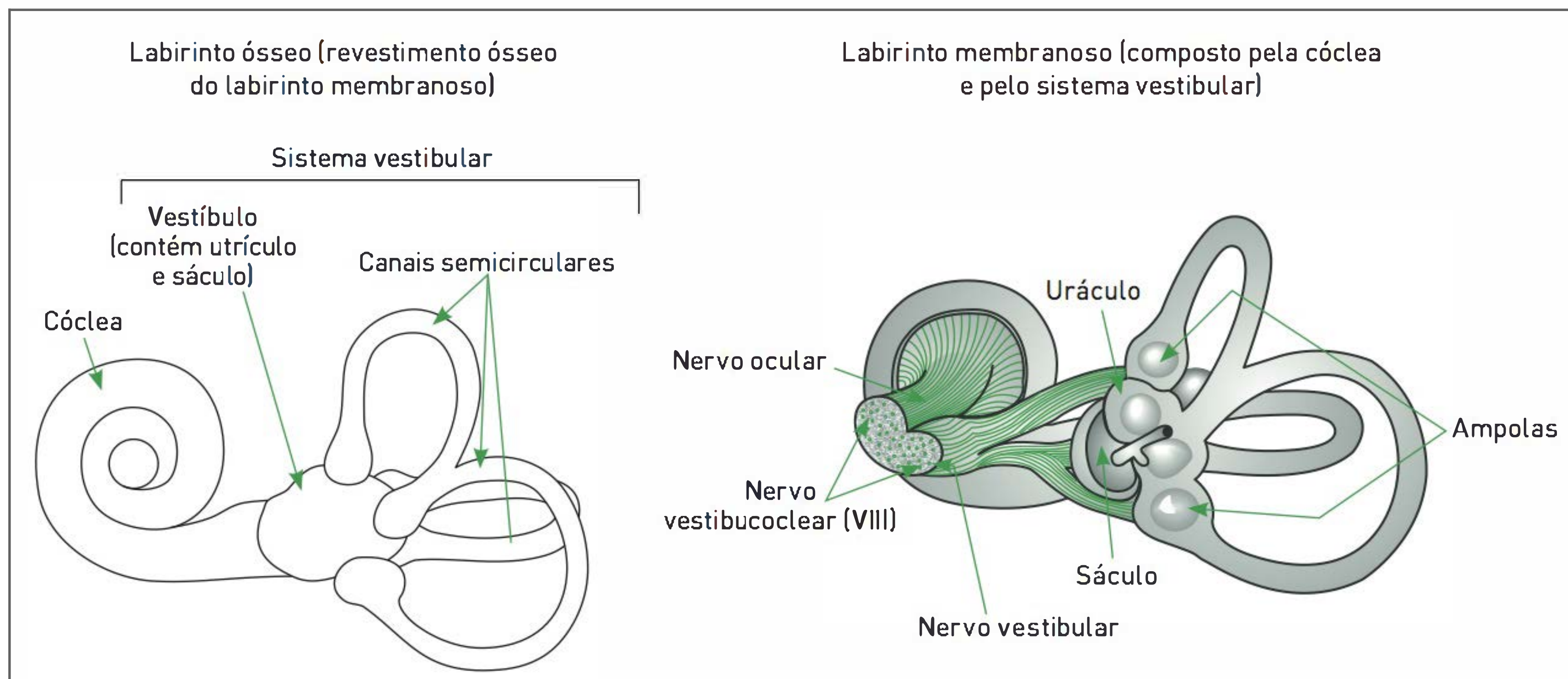


FIGURA 99.1

Estruturas que compõem o labirinto.

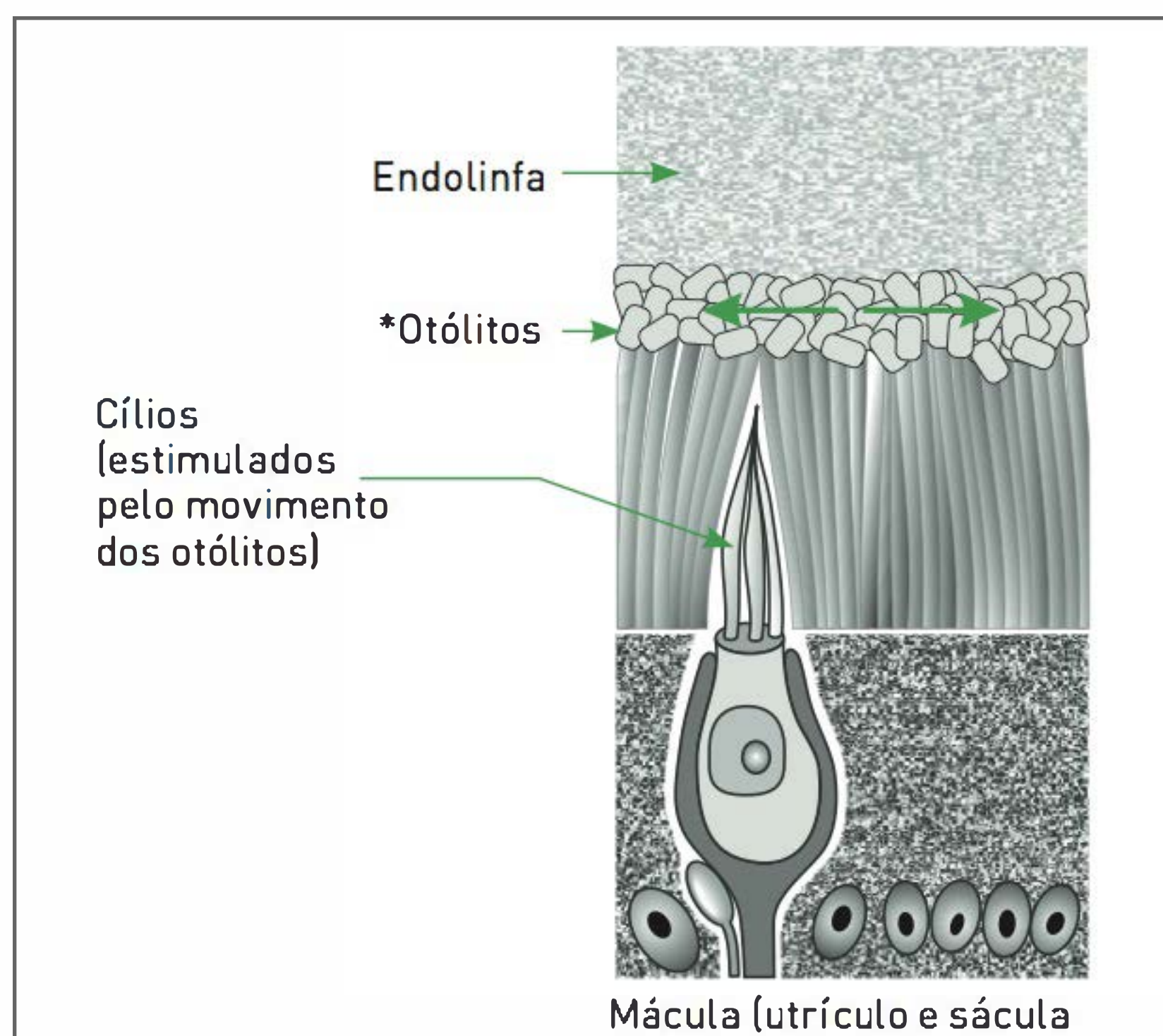


FIGURA 99.2

Estruturas do sistema vestibular.

*Otólitos (ou otocônias) são concreções de *carbonato de cálcio* existentes dentro do *aparelho vestibular* que têm a função de estimular os cílios durante as mudanças de posição da cabeça, interpretadas pelo cérebro como movimento.

é resolvida em cerca de 6 a 12 semanas devido à chamada compensação vestibular. Essa compensação clínica não ocorre concomitantemente à recomposição da função vestibular, que, na realidade, é afetada de forma irreversível. Isso causa uma espécie de fragilidade de equilíbrio, especialmente em idosos que já apresentam anormalidades de visão ou propriocepção.

Existem alguns testes clínicos que podem ser efetuados à beira do leito e auxiliar o diagnóstico de disfunção do sistema vestibular (Quadro 99.1). Várias características do nistagmo auxiliam a diferenciar vertigem central (decorrente de lesão no SNC) de vertigem periférica (lesão do aparato labirinto periférico e nervo vestibular) (Tab. 99.1).

VERTIGEM QUE DURA SEGUNDOS

Vertigem posicional paroxística benigna (VPPB)

Definição

A VPPB é uma vertigem secundária à disfunção vestibular periférica.

Epidemiologia

A VPPB constitui-se na causa mais comum de vertigem, representando aproximadamente metade dos casos de disfunção vestibular periférica.

Não apenas as causas periféricas de vertigem são posicionais. Em lesões centrais (cerebelo e tronco), a vertigem pode ser relacionada à posição, mas, ao contrário da periférica (que é transitória por definição), persiste se a cabeça for mantida na posição desencadeante.

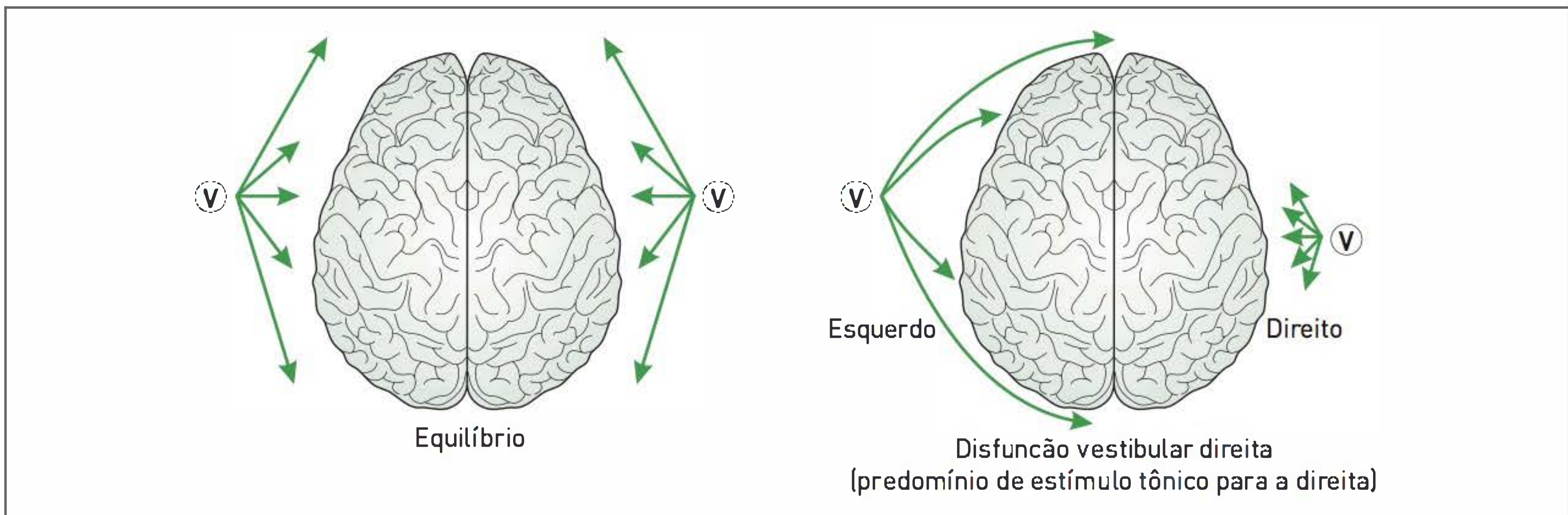


FIGURA 99.3

Equilíbrio e desequilíbrio vestibular.

QUADRO 99.1 Testes clínicos para detecção de disfunção vestibular

Nistagmo

Esse teste evidencia o desequilíbrio tônico entre os dois labirintos. Quando o sistema vestibular direito é hipofuncionante, existe um efeito constante tônico que faz com que os olhos sejam desviados para a direita, desencadeando uma correção para a esquerda que é rápida, denominada nistagmo. Por convenção, a direção do nistagmo é fornecida por esse componente rápido. Não havendo nistagmo espontaneamente, ele pode ser produzido pela manobra de Dix-Hallpike nos casos de vertigem paroxística posicional benigna (Fig. 99.4).

Romberg

Em postura ereta, com os pés juntos, compara-se o equilíbrio do paciente com os olhos abertos e, depois, fechados. Em labirintopatia periférica, existe tendência de cair para o lado da lesão ao fechar os olhos (Romberg vestibular).*

Reflexo oculocéfálico (olhos de boneca)

Esse teste é útil para a análise de pacientes em coma, quando, ao virar a cabeça para os lados, observa-se um movimento contralateral dos olhos, indicando que o sistema vestibular no tronco encefálico está intacto.

Provas calóricas

Ao instilar água gelada no canal auditivo externo, simula-se hipofunção vestibular, havendo desvio tônico para o lado irrigado e nistagmo com componente rápido (correção) para o lado oposto. Se realizado estímulo com água aquecida, simula-se hiperfunção, sendo o componente rápido do nistagmo para o lado da lesão.

*O teste de Romberg é utilizado inicialmente para verificar disfunção do sistema proprioceptivo (posição do corpo), que também ocorre ao fechar os olhos; porém, nesse caso, não há preferência para o lado de queda. Em casos de lesões cerebelares, o déficit de equilíbrio manifesta-se mesmo com os olhos abertos, sem preferência para o lado de queda.

Etiologia

A VPPB é, na maioria das vezes, idiopática, mas pode ocorrer como sequela de doença de Ménière ou da neurite vestibular. A VPPB pode ser também observada em casos de trauma craniocéfálico (provavelmente devido à concussão labiríntica).

Patogênese

O mecanismo fisiopatológico desse tipo de vertigem parece ser a canalitíase: cristais de carbonato de cálcio se desprendem e se deslocam do utrículo para dentro dos canais semicirculares, alterando a pressão endolinfática e, conseqüentemente, a deflexão cupular, ativando de forma exagerada os receptores neuronais.

Sinais e sintomas

As manifestações clínicas são episódios repentinos, breves (com duração de poucos segundos a minutos) de vertigem grave sem nenhum sintoma auditivo associado.

TABELA 99.1 Avaliação clínica do nistagma

	Lesão periférica	Lesão central
Latência (tempo para o aparecimento do nistagma após a manobra de Dix-Hallpike)	até 10 s	Instantâneo
Fatigabilidade (a repetição da manobra faz a intensidade do nistagma diminuir)	Sim	Não
Direção	Fixa	Variável
Fixação visual	Atenuação/supressão	Nenhum efeito
Severidade	Intensa	Tênue

Tipicamente, o episódio é desencadeado por alterações na posição da cabeça: virar para o lado na cama (rotação lateral), colocar um objeto na prateleira (extensão do pescoço) ou amarrar o caderço (flexão do pescoço).

Diagnóstico

O diagnóstico de VPPB é corroborado quando, ao se utilizar a manobra de Dix-Hallpike (Fig. 99.4), ocorre o desencadeamento de nistagmo e/ou de sensação de vertigem, com uma sensibilidade de 50 a 88%. O nistagmo inicia em um a dois segundos de latência (até 30 segundos), dura 10 a 20 segundos e é associado à vertigem. O nistagmo é classicamente torsional (Fig. 99.5). A maneira mais fácil para verificar a torção é acompanhando os vasos conjuntivais. Essa torção ocorre sobreposta a um movimento horizontal ou vertical.

O diagnóstico de VPPB é incerto nos casos em que não há nistagmo, e a realização de neuroimagem é somente para os casos que não respondem ao tratamento.

Tratamento

Embora a VPPB seja uma condição autolimitada, o tratamento com manobras para o reposicionamento das partículas nos canais semicirculares deve ser considerado, objetivando deslocar os otólitos dos canais semicirculares de volta ao utrículo (efetivo em 80 a 99% dos casos com envolvimento do canal posterior).

Manobra de Epley: inicialmente, o paciente fica sentado. Após, deita-se em decúbito dorsal e gira a cabeça para o lado onde a prova de Dix-Hallpike foi positiva. Segue-se com a rotação da cabeça para

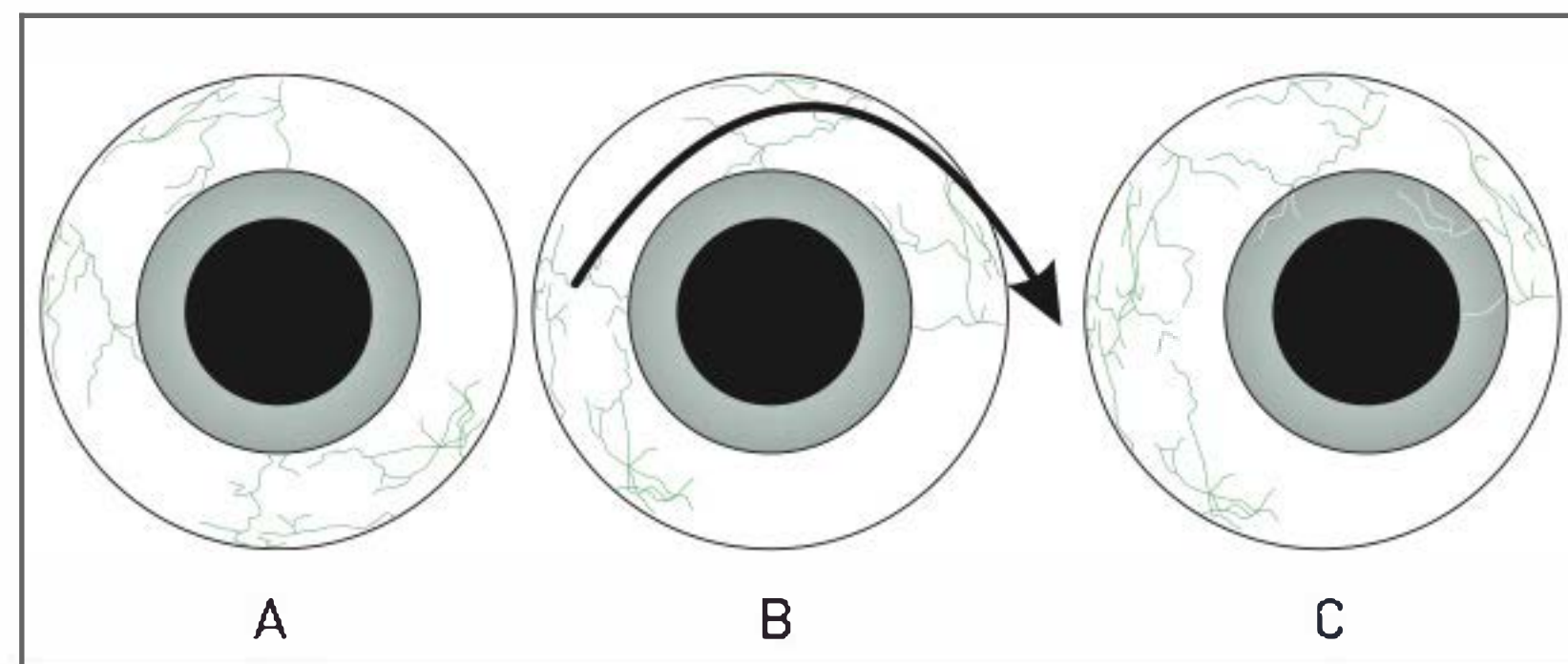


FIGURA 99.5
Nistagmo torsional.

o lado oposto acompanhada de troca de decúbito para o mesmo lado. Finalmente, o paciente volta à posição sentada.

Evidências indicam que a manobra de Epley é efetiva e segura, sendo escolhida na maioria dos casos. Na sua série inicial, evidenciou índice de sucesso de 80% depois da primeira sessão de tratamento e 100% após várias sessões.

Por haver uma grande taxa de recorrência (30 a 50% em 36 a 40 meses), o autotratamento com a manobra de Epley foi investigado e comprovado como efetivo para o tratamento de recidivas.

O tratamento medicamentoso não é útil para breves episódios de vertigem associados à VPPB, exceto quando os episódios forem muito frequentes. As medicações que suprimem a função vestibular podem ser utilizadas como pré-medicação para as manobras de liberação, já que estas desencadeiam muito desconforto e náusea em alguns pacientes.

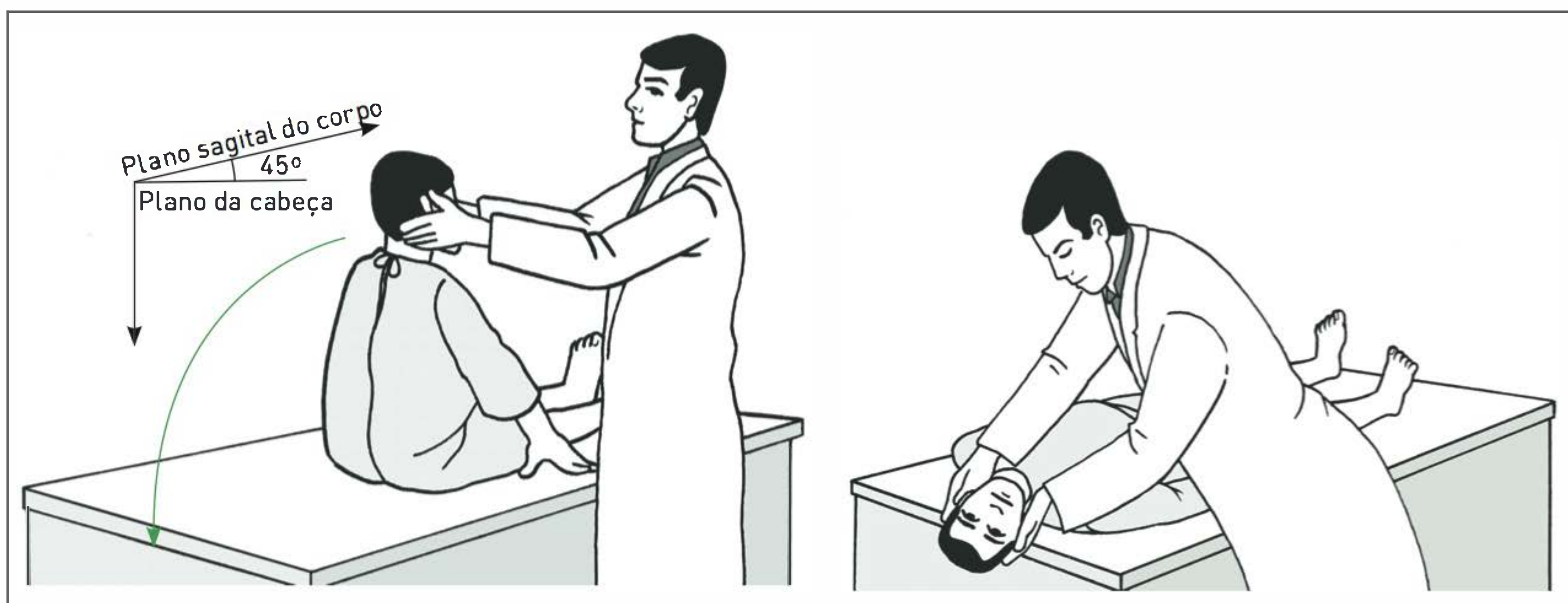


FIGURA 99.4
Manobra de Dix-Hallpike.

VERTIGEM QUE DURA HORAS OU MINUTOS

■ Doença de Ménière

Definição

A doença de Ménière é uma vertigem secundária à disfunção vestibular periférica.

Epidemiologia

Essa doença é uma causa de vertigem muito menos comum do que a VPPB. Contudo, a incidência exata da doença de Ménière é difícil de ser estimada devido a dificuldades diagnósticas.

Etiologia

A causa é geralmente idiopática (doença de Ménière); entretanto pode ser secundária a diversas outras causas (síndrome de Ménière): infecciosa (viral, sífilítica), otite média crônica, doença autoimune, trauma acústico, concussão labiríntica, etc.

Patogênese

A patogênese é universalmente aceita como sendo uma homeostase anormal da endolinfa (hidropisia endolinfática, ou seja, hipertensão do fluido endolinfático). A pressão aumentada dentro dos canais que contêm a endolinfa comprime os espaços perilinfáticos e distorce as estruturas do ouvido interno. Desse modo, existe a possibilidade de ruptura da membrana com mistura de endo e perilinfa, resultando em perda dos gradientes iônicos fisiológicos e prejudicando as funções de audição e equilíbrio. A hipertensão é causada por uma absorção reduzida da endolinfa no saco endolinfático (estrutura ductal com fundo em forma de saco que se origina do sáculo) e/ou uma maior produção.

Sinais e sintomas

As características clínicas dessa doença incluem a vertigem (com duração variando de 20 minutos a muitas horas), que em geral é precedida ou associada à perda de audição neurossensorial (inicialmente atingindo baixas frequências), aura de pressão no ouvido (ou sensação de “ouvido cheio”) e zumbido. O acometimento é inicialmente unilateral, mas pode afetar o lado oposto em até 60% dos casos. Essa condição pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade.

Diagnóstico

Para investigação paraclínica, deve-se realizar imagem com ressonância magnética a fim de descartar doenças do SNC (p. ex., tumores, aneurismas, esclerose múltipla e malformação de Chiari). Anticorpos antiouvido interno são de uso experimental. Além desses, existem testes para a comprovação de hidropisia endolinfática, como a eletrococleografia.

Tratamento

O tratamento inicial de pacientes com doença de Ménière é dietético: restrição de sal de 1.000 mg/dia (para reduzir a pressão endolinfática) e cafeína (vasoconstritor que reduz o fluxo microvascular para o sistema labiríntico). Podem-se utilizar as seguintes medicações:

- Anticolinérgicos (meclizina, escopolamina);
- Diuréticos (hidroclorotiazida, acetazolamida);
- Beta-histidina (agonista histamínico que age na microcirculação coclear);
- Supressores vestibulares (benzodiazepínicos);
- Anti-histamínicos (prometazina, loratadina, fexofenadina, dimenidrinato).

Outras intervenções envolvem o uso de aparelhos de audição e a realização de exercícios de reabilitação vestibular. A maioria dos pacientes apresenta um curso benigno, com controle dos sintomas a partir da terapia conservadora. Entretanto, aproximadamente 10% apresentam um curso intratável, sendo em candidatos para terapia invasiva. Como segunda linha, pode-se injetar gentamicina (tóxica para o neuroepitélio) ou corticoide intratimpânico, ou realizar saculostomia, neurectomia (lise cirúrgica do nervo vestibular) ou labirintectomia (destruição cirúrgica do labirinto membranoso e ósseo).

■ Fístula perilinfática

Definição

A fístula perilinfática afeta a comunicação entre a orelha média e a orelha interna.

Epidemiologia

A epidemiologia dessa condição é determinada conforme a causa.

Etiologia

Geralmente, a fístula perilinfática é uma manifestação de otite média crônica, colesteatoma ou fratura de osso temporal, podendo ser também idiopática.

Patogênese

A patogênese parece estar relacionada ao escape de perilinfa no nível da janela oval ou redonda para fora do labirinto (comunicação entre a orelha média e o labirinto ósseo – ou orelha interna).

Sinais e sintomas

Os sintomas mais comumente apresentados são os de origem vestibular (vertigem) associados ou não à perda auditiva.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser realizado à beira do leito por meio de um simples teste: aplica-se pressão positiva ao canal auditório externo, causando nistagmo ou reproduzindo vertigem. Evidentemente, nos casos de colesteatoma, os exames de imagem (p. ex., tomografia de osso temporal) devem auxiliar a investigação.

Tratamento

O tratamento conservador com possível fechamento espontâneo da fístula é o escolhido para pacientes com essa doença. Caso esse tratamento não apresente eficácia, o tratamento cirúrgico é uma opção viável.

■ Epilepsia

Crises parciais, com hiperatividade neuronal nas áreas de projeção vestibular cortical (ou seja, na área do córtex que recebe aferências do sistema vestibular), podem desencadear o sintoma de vertigem (ver Capítulo Epilepsia para detalhes).

VERTIGEM QUE DURA UM DIA OU MAIS

■ Doenças vestibulares no sistema nervoso central

A vertigem com duração de um dia ou mais quase invariavelmente inclui apenas doenças vestibulares no SNC como seu agente causal. A vertigem de origem central pode ser desencadeada por lesões nas vias vestibulares, que se estendem desde os núcleos vestibulares (no tronco cerebral), passando pelo cerebelo e tálamo até chegar ao córtex vestibular (área temporoparietal).

■ Neurite vestibular (neurite vestibular ou neurolabirintite)

Definição

A neurite vestibular é uma vertigem causada pela inflamação do nervo vestibular, resultando em sua disfunção.

Epidemiologia

Seguida de VPPB, a neurite vestibular é a segunda causa mais comum de vertigem.

Etiologia

Existe uma hipótese de que a reativação do vírus herpes simples tipo 1 possa estar implicada na etiologia da neurite vestibular.

Patogênese

A neurite vestibular geralmente é precedida por uma infecção de vias aéreas superiores. Supõe-se que a pa-

togênese seja a inflamação viral ou pós-viral do nervo vestibular.

Sinais e sintomas

O desequilíbrio da atividade tônica vestibular decorre da inflamação do nervo vestibular, resultando em vertigem aguda associada a outros sintomas autonômicos, como mal-estar, palidez, sudorese, náusea e vômito. Essa condição clínica é em geral precedida por um pródrômico viral. A vertigem desenvolve-se em horas, torna-se grave e dura por alguns dias, remetindo ao longo de semanas. Os pacientes tipicamente tem dificuldade de permanecer em pé. Uma vez que o vestíbulo afetado fica hipofuncionante devido à inflamação, há tendência de queda para o lado da lesão; o componente rápido do nistagmo é para o lado contrário.

Diagnóstico

O diagnóstico da neurite vestibular é clínico.

Tratamento

As drogas utilizadas para o controle dos sintomas são as seguintes:

- Anti-histamínicos (difenidramina, meclizina, dimenidrinato);
- Anticolinérgicos (escopolamina);
- Benzodiazepínicos.

Durante a fase aguda, devido à motilidade gástrica diminuída e à intensidade dos sintomas, prefere-se o uso de medicações via intramuscular ou intravenosa. A metilprednisolona e o valaciclovir foram testados recentemente a partir da hipótese de que a etiologia possa ser uma reativação do vírus herpes simples tipo 1. Os corticoides melhoraram a recuperação, enquanto os antivirais não. A recuperação ocorre de forma mais rápida nos casos em que os pacientes submetem-se precocemente a exercícios vestibulares supervisionados por fisioterapeutas.

■ Infarto vertebrobasilar

Definição

O infarto vertebrobasilar é uma oclusão arterial que causa isquemia dos territórios supridos pelos vasos envolvidos.

Epidemiologia

Essa condição ocorre em geral nos pacientes com fatores de risco vascular (p. ex., hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, etc.).

Etiologia

O infarto vertebrobasilar é causado mais comumente por aterosclerose.

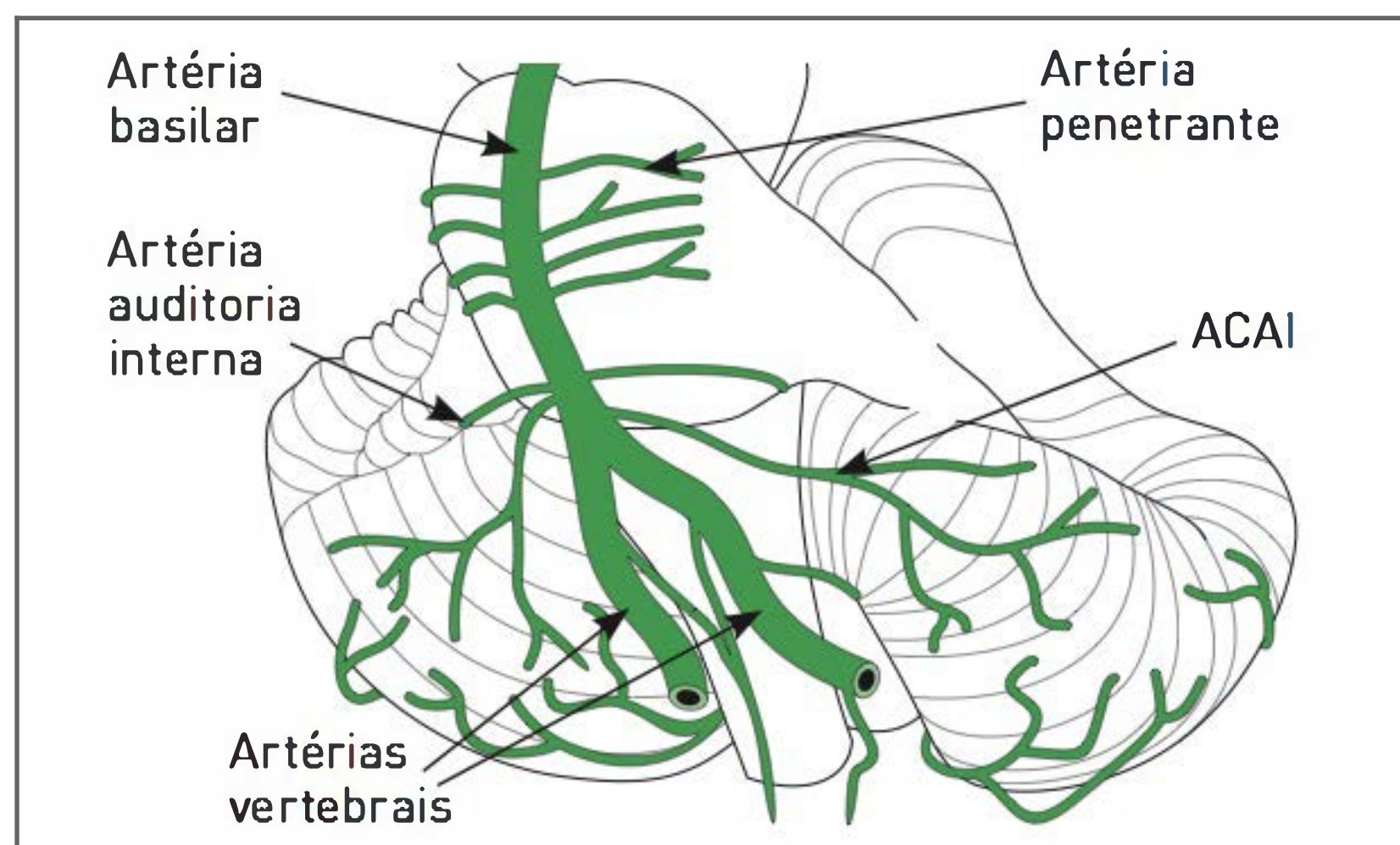


FIGURA 99.6
Circulação posterior.

Patogênese

A isquemia pode ocorrer em topografia variada. (Fig. 99.6):

- Oclusão da artéria auditória interna (irriga todo o labirinto);
- Oclusão da artéria cerebelar anterior inferior – ACAI (supre toda a região cerebelar envolvida com o sistema vestibular);
- Oclusão dos pequenos ramos da artéria basilar (irrigam o tronco cerebral, trazendo dano ao núcleo vestibular e/ou às suas conexões).

Sinais e sintomas

A isquemia vertebrobasilar apresenta-se inicialmente de forma abrupta. Pode durar menos de 24 horas, caracterizando um acidente isquêmico transitório (AIT), ou pode permanecer por dias (AVC) e remitir gradativamente em semanas a partir da compensação vestibular.

É importante reconhecer um infarto ou hemorragia do cerebelo, pois podem manifestar-se muito semelhantemente à neuronite vestibular. Nesse caso, porém, existe o desenvolvimento de edema, que pode causar herniação das amígdalas cerebelares por meio do forame magno, comprimindo o tronco e causando morte. A ocorrência de incoordenação ou dificuldade com a realização de movimentos alternados (disdiadocinesia) sugere lesão cerebelar. No caso de infarto de tronco cerebral, sintomas e sinais adicionais, como diplopia, disartria, disfagia e sintomas/sinais focais sensoriais e/ou motores, serão muito provavelmente observados devido ao acometimento de outras estruturas localizadas próximas ao tronco.

Diagnóstico

O diagnóstico de infarto vertebrobasilar é clínico, aliado a exames de imagem (p. ex., tomografia computadorizada, ressonância magnética) para localização topográfica da área em que ocorreu o infarto e/ou o vaso envolvido (ver

Capítulo Acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico para detalhes).

Tratamento

Geralmente, o tratamento desses pacientes envolve reabilitação e prevenção secundária de novos eventos com antiplaquetários, como a aspirina (ver Capítulo Acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico para detalhes).

Desmielinização

A esclerose múltipla também pode causar uma síndrome vestibular ao afetar as vias vestibulares centrais. Os sintomas desenvolvem-se em horas ou poucos dias e remitem em semanas a partir da compensação vestibular e/ou remielinização. Em geral, eventos prévios de desmielinização transitória focal podem ser verificados por meio da história clínica e outras lesões de substância branca por ressonância magnética.

OUTRAS SITUAÇÕES

Psiquiátricas

Ataques de pânico e ansiedade generalizada podem estar relacionados à vertigem. Em pacientes com síndrome de hiperventilação, a hipocapnia induz vasoconstrição cerebral, resultando em hipoperfusão e consequente sensação de tontura. Frequentemente os pacientes não percebem a hiperventilação, pois o que ocorre não é aumento do volume corrente, mas simplesmente um aumento da frequência respiratória. A terapia cognitivo-comportamental pode ser utilizada para tratar pacientes com disfunção vestibular periférica.

Fármacos ototóxicos

Os fármacos que mais comumente causam ototoxicidade são os aminoglicosídeos, os diuréticos de alça, o AAS e os AINEs. Os medicamentos que desencadeiam toxicidade no labirinto podem ter ação tóxica predominantemente coclear ou vestibular. Portanto, a vertigem pode estar diretamente relacionada ao uso de medicações que apresentem esse efeito adverso, mesmo sem haver manifestações cocleares de prejuízo à audição.

Hipotensão ortostática

A hipotensão ortostática ocorre ao sentar-se ou levantar-se. Diferentemente da VPPB, não é induzida por rolar na cama ou ao deitar-se. Deve-se ressaltar que a hipotensão pode ter uma latência depois do ortostatismo; desse modo, a aferição dos sinais vitais deve ser realizada dois minutos após o ortostatismo. Confirma-se um componente ortostático no caso de aumento de 30 bpm na

frequência cardíaca ou decremento da pressão sistólica de 20 mmHg ou diastólica de 10 mmHg.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente é um adulto jovem, com múltiplos fatores de risco vasculares, que desenvolve tontura cinco dias antes da consulta.

A primeira consideração deve ser a possibilidade de um acidente cerebrovascular (AVC) na fossa posterior (cerebelo ou tronco encefálico), que pode gerar edema e consequente compressão do tronco, seguida de morte. Os aspectos que não indicam o diagnóstico de AVC são o déficit não persistente, o fato de não haver incoordenação motora, a idade do paciente, a pressão arterial controlada, a dislipidemia e o diabetes farmacologicamente tratados com estatinas e metformina e a prevenção primária para eventos trombóticos com ácido acetilsalisílico.

A hipótese de hipotensão ortostática é descartada, pois a pressão sistólica não reduz mais do que 20 mmHg, a diastólica não mais do que 10 mmHg, e o pulso não aumentou mais do que 30/min do basal.

A sensação de tontura caracteriza vertigem, devido ao componente de movimento, remetendo ao sistema vesti-

bular. Outro dado que auxilia a localização é o fato de que existem sintomas associados proeminentes, certificando a ideia de acometimento do sistema vestibular periférico.

Para descartar o diagnóstico de VPPB (causa mais comum de vertigem), verifica-se que a duração do sintoma é de minutos (e não segundos, como a VPPB), que não há o componente de torção no nistagmo (típico de VPPB), que existe história de infecção de vias aéreas superiores e de diminuição da audição (não observados na VPPB). O envolvimento, nesse caso, é inflamatório e ocorreu não apenas no vestíbulo (neuronite vestibular), mas também na cóclea, caracterizando comprometimento de todo o labirinto, denominado labirintite.

LEITURAS RECOMENDADAS

Baloh RW. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2003;348(11):1027-32.

Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1590-6.

Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339(10):680-5.

Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2618-26.



PNEUMOLOGIA

100.	Derrame pleural	803
	Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
101.	Asma	808
	Paulo de Tarso Roth Dalcin	
102.	Doença pulmonar obstrutiva crônica	815
	Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
103.	Pneumonia e abscesso pulmonar	823
	Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
104.	Apneia do sono	831
	Ângela Beatriz John, Simone Fagundes	
105.	Doenças pulmonares parenquimatosas difusas	840
	Marcelo Basso Gazzana, Denise Rossato Silva	
106.	Doenças pulmonares ocupacionais	869
	Adriana de Siqueira Carvalho, Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
107.	Fibrose cística no adulto	876
	Denise Rossato Silva, Paulo de Tarso Roth Dalcin	
108.	Hipertensão pulmonar	883
	Marcelo Basso Gazzana, Sérgio Saldanha Menna-Barreto	
109.	Pneumonites por hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica	892
	Denise Rossato Silva, Marcelo Basso Gazzana	
110.	Pneumotórax e hemotórax	903
	Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst	
111.	Síndrome do desconforto respiratório agudo	907
	Cassiano Teixeira, Marcelo Basso Gazzana	
112.	Tabagismo	920
	Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst, Kátia Rutter Jensen	
113.	Embolia pulmonar	926
	Marcelo Basso Gazzana, Sérgio Saldanha Menna-Barreto	

Derrame pleural

Denise Rossato Silva
Marli Maria Knorst

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 65 anos, tabagista (fuma 20 cigarros por dia há 40 anos) e com insuficiência cardíaca, procura a emergência devido à piora da dispneia com início há três dias. Ele afirma não apresentar dor torácica, expectoração ou febre. Ao realizar exame físico, verifica-se diminuição do murmúrio vesicular em terços inferiores, com macicez à percussão. A radiografia de tórax evidencia cardiomegalia e derrame pleural bilateral de igual tamanho (pequeno).

DEFINIÇÃO

O derrame pleural (DP) é o acúmulo anormal de líquido no espaço pleural. Em condições normais, pode haver uma pequena quantidade de líquido nesse espaço (0,1 a 0,2 mL/kg).¹

PATOGÊNESE

O surgimento do DP pode ocorrer devido a aumento da pressão hidrostática nos capilares sanguíneos e/ou linfáticos, da permeabilidade capilar, da pressão negativa no espaço pleural ou da diminuição da pressão oncótica das proteínas plasmáticas. Os transudatos originam-se do aumento da pressão hidrostática ou diminuição da pressão oncótica. Geralmente indicam que as membranas pleurais não estão afetadas. Os exsudatos formam-se devido a vazamento de líquido e proteínas ao longo de uma membrana capilar alterada com aumento da permeabilidade.¹

EPIDEMIOLOGIA

O DP pode ocorrer como uma complicação de muitas doenças. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), neoplasias, pneumonia e embolia pulmonar são as principais

causas de DP em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é uma causa importante de DP. Cerca de 20% dos DPs apresentam causa indeterminada após a realização dos exames convencionais.²⁻⁷

SINAIS E SINTOMAS

Dor torácica, dispneia e tosse são os principais sintomas associados à ocorrência de DP. A dor torácica é, em geral, ventilatório-dependente. A tosse, mais comumente seca, é desencadeada por inflamação da pleura parietal ou por distorção da arquitetura brônquica. A dispneia pode estar relacionada à doença de base e depende da velocidade de acúmulo do líquido e da função cardiorrespiratória do paciente. Quando há mais de 300 mL de líquido acumulado, observa-se redução do murmúrio vesicular, macicez à percussão e redução do frêmito toracovocal.²⁻⁷

DIAGNÓSTICO

■ Exames de imagem

A avaliação da existência de DP é realizada por meio de radiografia de tórax. Deve-se solicitar a realização desse exame em incidências posteroanterior e perfil. A radiografia em decúbito lateral do lado suspeito pode ser útil para determinar se o líquido pleural é livre. Até 75 mL de líquido

pleural apenas opacificam o recesso costofrênico posterior. Para opacificação do recesso costofrênico lateral, são necessários cerca de 200 mL de líquido pleural. O DP forma uma opacificação homogênea com linha côncava voltada para o mediastino. Em casos de derrames pleurais volumosos, que opacificam todo o hemitórax, deve-se observar a posição da traqueia para diferenciar DP de atelectasia. Nesta última, a traqueia está desviada para o lado atelectasiado e, no DP, desvia-se para o lado oposto ao derrame. O derrame subpulmonar ocorre entre a base do pulmão e a margem superior do diafragma. Nesses casos, há aparente elevação de uma ou ambas hemicúpulas diafragmáticas, aumento do espaço (> 2 cm) entre a bolha gástrica e a margem superior do diafragma e deslocamento lateral do ápice da cúpula diafragmática.²⁻⁷

Pode-se utilizar a ultrassonografia torácica para identificação de loculações, diferenciação entre DP e espessamento pleural e demarcação do local de punção. A tomografia de tórax é especialmente útil para diferenciar DP loculado e abscesso pulmonar periférico e também para identificar causas intratorácicas de DP, como neoplasia pulmonar.²⁻⁷

■ **Análise do líquido pleural**

Para estabelecer o diagnóstico de DP, é necessária a análise do líquido pleural, realizada por meio da toracocentese. Em alguns casos, como de DP provavelmente causado por insuficiência cardíaca, pode-se aguardar a melhora com o tratamento da doença e, caso isso não ocorra, proceder ao exame do líquido.²⁻⁷

Nos casos de DP moderado a volumoso, a toracocentese deve ser realizada com o paciente sentado, no ponto de intersecção da linha axilar posterior, com uma linha que circunde o hemitórax, na altura do apêndice xifoide. Nesse ponto, geralmente está o sexto espaço intercostal. Após assepsia cutânea e anestesia do espaço intercostal, realiza-se a punção próximo à borda superior da costela inferior a fim de prevenir acidentes com o feixe vasculonervoso. Em pacientes com DP menores ou com suspeita de loculação, a realização da toracocentese, orientada por ultrassonografia torácica, melhora o rendimento e reduz os riscos de complicação do procedimento.²⁻⁷

A aparência do líquido pleural é importante e pode sugerir alguns diagnósticos. O aspecto sero-hemático sugere neoplasia, trauma ou embolia pulmonar. O diagnóstico de hemotórax é realizado quando o hematócrito do líquido pleural ultrapassa mais de 50% o hematócrito do sangue periférico. O aspecto leitoso sugere quilotórax ou pseudoquilotórax, e a aspiração de pus caracteriza o empiema.²⁻⁷

Para análise do líquido pleural, devem ser solicitados os seguintes exames: pH, proteínas totais, LDH, glicose, contagem total de células e citológico diferencial. Para

a análise do pH, deve-se coletar o líquido em seringa heparinizada. Os demais exames, como hematócrito, citopatológico, adenosina deaminase (ADA), amilase, colesterol, bilirrubinas, triglicerídeos, pesquisa de células LE, gram, bacteriológico, pesquisa de BAAR, cultura de micobactérias, pesquisa direta e cultura para fungos, fator antinuclear (FAN) e fator reumatoide, devem ser solicitados conforme a suspeita clínica. Devem-se solicitar sempre LDH e proteínas séricas do paciente.²⁻⁷

A primeira etapa no diagnóstico de DP é diferenciar transudato e exsudato. Os transudatos resultam de um desequilíbrio entre as pressões hidrostática e oncótica no tórax. Os exsudatos são causados por inflamação pleural ou por prejuízo na drenagem linfática do espaço pleural. As principais causas de transudatos e exsudatos são citadas no Quadro 100.1. Os critérios de Light são utilizados para distinguir transudatos de exsudatos. Se houver pelo menos um dos três critérios a seguir, o líquido é caracterizado como um exsudato:²⁻⁷

- Relação proteína pleural/proteína sérica maior do que 0,5;
- Relação LDH pleural/LDH sérica maior do que 0,6;
- LDH pleural maior do que dois terços do limite superior do normal da LDH sérica.

Sendo esses critérios limítrofes, pode-se usar o gradiente da albumina (albumina sérica – albumina do líquido pleural > 1,2 indica transudato), o colesterol no líquido pleural (> 45 mg/dL indica exsudato) ou a relação bilirrubina pleural/bilirrubina sérica (> 0,6 indica exsudato).²⁻⁷

A seguir constam algumas observações dos principais parâmetros do líquido pleural:

QUADRO 100.1 Diagnóstico diferencial de pacientes com derrames pleurais	
Transudatos	Exsudatos
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiência cardíaca• Cirrose hepática• Síndrome nefrótica• Diálise peritoneal• Hipoalbuminemia• Urinotórax• Atelectasia	<ul style="list-style-type: none">• Pneumonia• Neoplasia*• Tuberculose• Infecções fúngicas e virais• Embolia pulmonar*• Pancreatite• Doenças do colágeno• Sarcoidose*• Síndrome da veia cava superior*• Pericardite constritiva*• Pós-revascularização miocárdica• Hipotireoidismo*• Amiloidose*• Induzido por drogas
* Menos frequentemente podem ser causas de transudatos.	

Proteínas: a maioria dos transudatos apresenta níveis de proteínas menores que 3 g/dL, embora o uso de diuréticos na insuficiência cardíaca possa elevar esses valores. Em casos de tuberculose pleural, os valores de proteínas geralmente estão acima de 4,0 g/dL. O mieloma múltiplo e a macroglobulinemia de Waldenström cursam com níveis de proteína no líquido pleural entre 7 e 8 g/dL.²⁻⁷

LDH: níveis maiores do que 1.000 UI/L são observados em pacientes com empiema, artrite reumatoide, paragonimíase e, às vezes, neoplasias.²⁻⁷

Colesterol: em casos de pseudoquilotórax, que apresenta aspecto leitoso como o quilotórax, há predomínio de colesterol (> 200 mg/dL).²⁻⁷

Glicose e pH: glicose menor do que 60 mg/dL e pH menor do que 7,30 sugerem as seguintes possibilidades: artrite reumatoide, empiema, derrame parapneumônico complicado, neoplasias, tuberculose, lúpus, ruptura esofágica.²⁻⁷

Amilase: quando a amilase pleural for maior do que o limite superior da amilase sérica ou a relação amilase pleural/amilase sérica for maior do que 1, o diagnóstico diferencial inclui pancreatite aguda ou crônica, ruptura esofágica e neoplasias.²⁻⁷

ADA: o nível de ADA é tipicamente maior do que 50 U/L em casos de tuberculose pleural.⁸

Contagem de células: são verificadas mais de 50.000/μL em pacientes com derrames parapneumônicos complicados e empiema; mais de 10.000/μL naqueles com pneumonia, pancreatite aguda e LES; e menos de 5.000/μL naqueles com exsudatos crônicos, como tuberculose e neoplasias.²⁻⁷

Linfocitose: pode haver líquido pleural com predomínio de linfócitos em casos de tuberculose, linfoma, sarcoidose, artrite reumatoide e quilotórax. A linfocitose também ocorre em metade dos casos de carcinomatose pleural.²⁻⁷

Eosinofilia: em geral, significa ar ou sangue no espaço pleural. O diagnóstico diferencial da eosinofilia no líquido pleural inclui pneumotórax, hemotórax, infarto pulmonar, DP associado à exposição ao asbesto, parasitoses, infecções fúngicas, drogas e neoplasias.²⁻⁷

Células mesoteliais: essas células são encontradas em pequeno número no líquido pleural normal e são proe-

minentes nos transudatos. A ocorrência de tuberculose é improvável se houver mais de 5% de células mesoteliais no líquido pleural.²⁻⁷

Fator reumatoide: quando maior do que 1:160 sugere DP secundário à artrite reumatoide. Nesses casos, os DPs em geral apresentam taxas de glicose e pH baixas e LDH e ADA elevadas. É mais comum em homens, com nódulos subcutâneos e doença de longa duração. É unilateral em três quartos dos casos.²⁻⁷

FAN e células LE: FAN de mais de 1:320 sugere DP por LES. Também podem existir células LE. Geralmente são derrames pequenos e bilaterais em metade dos casos.²⁻⁷

■ Biópsia de pleura

A principal indicação da biópsia de pleura fechada, com agulha de Cope, é em casos de suspeita de DP tuberculoso. O rendimento da biópsia aumenta quanto maior for o número de amostras. Em pacientes com derrames pleurais malignos, a biópsia pleural fechada apresenta pior rendimento do que nos com tuberculose, já que o acometimento pleural não é uniforme. Nesses casos, pode-se indicar a biópsia dirigida por toracoscopia.²⁻⁷

TRATAMENTO

O tratamento do DP varia conforme sua causa. A seguir, são abordadas as principais causas de DP, apresentando suas particularidades diagnósticas e terapêuticas.

■ Insuficiência cardíaca congestiva

A ICC é a causa mais frequente de transudato. É bilateral na maioria dos casos e, quando unilateral, é mais comum à direita. Geralmente ocorre melhora com o tratamento da ICC. A toracocentese é indicada se houver febre, dor torácica, derrame pleural unilateral, ou maior de um dos lados, ou ausência de resposta ao tratamento da ICC.^{2-7,9}

■ Hidrotórax hepático

Em geral, o hidrotórax hepático está localizado à direita. A maioria dos pacientes com cirrose que desenvolvem DP também apresentam ascite. O tratamento, nesses casos, é dirigido à ascite. Não devem ser realizadas drenagens de repetição, visto que isso pode desencadear depleção proteica e reacumulação do líquido. A pleurodese pode ser tentada nos casos refratários.^{2-7,9}

■ Derrames parapneumônicos

O tratamento dos derrames pleurais parapneumônicos (DPPs) envolve a instituição de antibioticoterapia adequada e a decisão quanto à necessidade ou não de drenagem. Os DPPs são classificados em não complicados, complicados e empiema, podendo representar a evolução do mesmo processo (Tab. 100.1). Estabeleceram-se quatro categorias de risco a fim de auxiliar a decisão para abordagem terapêutica dos derrames parapneumônicos (Tab. 100.2).^{2-7,9}

Em casos de DPP complicado ou empiema, dependendo da evolução clínica, o uso de fibrinolíticos intrapleurais e a necessidade de toracoscopia assistida por vídeo para lise de aderências, ou decorticação, ou de drenagem pleural aberta devem ser considerados.^{2-7,9}

■ Tuberculose

O DP da tuberculose geralmente é unilateral e de volume moderado (Fig. 100.1). Em um terço dos pacientes,

há lesão concomitante do parênquima. Nas primeiras duas semanas de doença, há predomínio de neutrófilos e, após, de linfócitos no derrame. Raramente a pesquisa de BAAR apresenta resultado positivo. A cultura para micobactérias evidencia resultado positivo em 15 a 20% dos casos. O empiema tuberculoso é uma forma de derrame pleural decorrente da ruptura, para o espaço pleural, de uma lesão pulmonar ricamente habitada por bacilos. Nesse caso, o rendimento da pesquisa de BAAR e da cultura para micobactérias no empiema tuberculoso é alto. A resolução da tuberculose pleural pode ocorrer de forma espontânea, mesmo sem tratamento. Não realizar diagnóstico e tratamento pode causar, nos cinco anos subsequentes, a ocorrência de tuberculose pulmonar e/ou extrapulmonar em 65% dos casos. Efetua-se o tratamento do DP tuberculoso com o mesmo esquema de tratamento da tuberculose pulmonar (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) durante seis meses. Após o

TABELA 100.1 Estágios do derrame pleural parapneumônico (DPP)		
Estágio	Aspecto do líquido pleural	Laboratório
DPP não complicado	Claro	pH = 7,20; DHL < 1.000 UI/L e glicose > 40 mg%. Não há bactérias no gram, e a cultura é negativa
DPP complicado	Claro ou turvo	pH < 7,20; DHL > 1.000 UI/L e glicose < 40 mg%. Pode haver bactérias no gram e/ou cultura positiva
Empiema	Purulento	Independente dos achados de laboratório



FIGURA 100.1 Radiografia de tórax evidenciando derrame pleural de moderado volume à direita em paciente com tuberculose pleural.

TABELA 100.2 Abordagem terapêutica de pacientes com derrames pleurais parapneumônicos (DPP)					
Anatomia	Bacterioscopia	Bioquímica	Categoria	Risco	Drenagem
DPP < 10 mm	Sem necessidade de toracocentese		1	Muito baixo	Não
DPP > 10 mm e < ½ hemitórax	Gram e cultura negativos	e pH > 7,2	2	Baixo	Não*
DPP > ½ hemitórax, loculações ou espessamento pleural	Gram ou cultura positivos	ou pH < 7,2	3	Moderado	Sim
Empiema	Aspecto purulento franco		4	Alto	Sim

*Se a evolução clínica for desfavorável, considerar drenagem ou toracocenteses repetidas.

início do tratamento, o líquido é absorvido em aproximadamente quinze dias. Níveis elevados no líquido pleural de LDH e baixos níveis de glicose e pH são preditores de desenvolvimento de espessamento pleural como sequela da tuberculose pleural.⁸⁻¹⁰

■ Derrames malignos

Geralmente, os derrames malignos são unilaterais e volumosos, causados por metástases na pleura ou nos linfáticos do mediastino (Fig. 100.2). O resultado da citologia do líquido pleural é positivo em 42 a 86% dos casos. Não havendo melhora do DP com o tratamento da neoplasia, pode-se tentar a realização de pleurodese. Em pacientes com sobrevida curta, toracocenteses de alívio podem ser feitas diversas vezes.^{4,5,7,9}

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente do caso clínico provavelmente apresenta DP secundário à insuficiência cardíaca, não havendo outra causa associada. A ecocardiografia confirma aumento de câmaras cardíacas e fração de ejeção de 38%. Em paciente com ICC, DP bilateral de igual tamanho, que se apresenta sem dor torácica e afebril, pode-se tratar a ICC e realizar a toracocentese, caso não ocorra regressão do DP.

REFERÊNCIAS

1. Agostini E, Zocchi L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med*. 1998;19(2):241-60.
2. Light RW. *Pleural diseases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-7.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes na abordagem diagnóstica e terapêutica das doenças pleurais. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Supl 4):S163-S216.



FIGURA 100.2

Radiografia de tórax evidenciando derrame pleural maligno à esquerda.

5. Broaddus VC, Light RW. Pleural effusion. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King T Jr, Schraufnagel D, Murray JF, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 1719-63.
6. Mayse ML. Non-malignant pleural effusions. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1487-504.
7. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1505-16.
8. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest*. 1991;99(2):355-7.
9. Davies HE, Davies RJ, Davies CW; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53.
10. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest*. 1987;91(1):106-9.

Asma

Paulo de Tarso Roth Dalcin

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 43 anos, branca, procurou atendimento ambulatorial devido a dispneia recorrente, em geral associada a sibilância, constrição torácica e tosse, com início há seis meses. Os sintomas surgiram após um quadro de infecção respiratória e foram agravados por mudanças do clima, atividade física e exposição a mofo domiciliar. Os sintomas aliviavam espontaneamente e, em duas ocasiões, melhoraram depois de realizada nebulização com salbutamol durante atendimento na emergência. No último mês, os sintomas passaram a ser diários e limitaram a atividade da paciente. Ela afirmou nunca ter fumado. Ao realizar exame, foram verificados: bom estado geral, mucosas úmidas e coradas, ausência de cianose, pressão arterial de 120/80 mmHg, frequência cardíaca de 80 bpm, frequência respiratória de 18 rpm. O aparelho cardiovascular evidenciou ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros e o aparelho respiratório, murmúrio vesicular presente em ambos os campos pulmonares, alguns sibilos expiratórios em bases bilaterais. No abdome, não foram observadas alterações. O exame radiológico do tórax foi normal. A espirometria é apresentada na Figura 101.1.

DEFINIÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, definida por suas características clínicas, fisiológicas e patológicas. Manifesta-se de forma clínica por episódios recorrentes de dispneia, sibilância, constrição torácica e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Esses episódios associam-se à hiper-responsividade das vias aéreas e à limitação variável do fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes e outros fatores específicos que causam desenvolvimento e manutenção dos sintomas.¹⁻³

Deve-se salientar que a patogênese da asma não está totalmente esclarecida, e, portanto, sua definição é descritiva. São reconhecidos diferentes fenótipos de asma, tanto em aspectos clínicos quanto em bases genéticas e características patológicas.¹

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo apresentem asma. A prevalência global varia de 1 a 18% da população em diferentes países. A prevalência tem aumentado em alguns países, enquanto, em outros, tem estabilizado e até declinado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que são perdidos anualmente 15 milhões de anos de vida por incapacidade ajustada por asma, representando 1% do total da carga global de doença. Por ano, ocorrem cerca de 250 mil mortes por asma no mundo. A mortalidade parece não apresentar correlação com a prevalência da doença. Apesar de o custo para controle da asma parecer elevado sob a perspectiva do paciente e da sociedade, o custo por não tratá-la é muito maior.¹

Um estudo internacional⁴ apontou prevalência média mundial de asma de 11,6% entre escolares (6 e 7 anos), oscilando entre 2,4 e 37,6%. Entre adolescentes (13 e 14 anos), a prevalência média mundial foi de 13,7% e

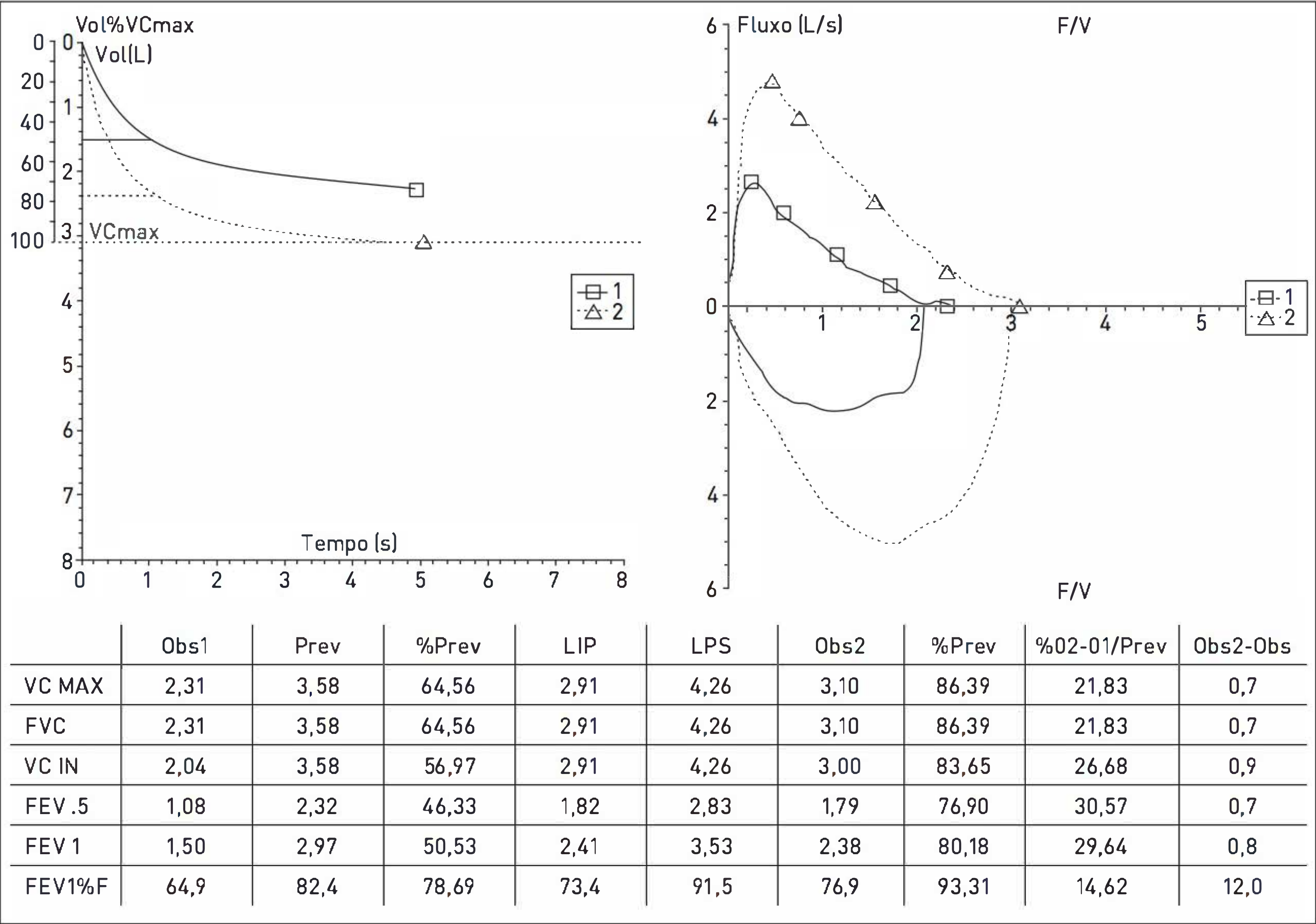


FIGURA 101.1
Espirometria com Prova ao Broncodilatador.

oscilou entre 1,5 e 32,6%. No Brasil, os índices são aproximadamente de 20% para as duas faixas etárias.³

No Brasil, ocorrem anualmente cerca de 350 mil internações por asma, sendo a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (2,3% do total) e a terceira causa entre crianças e adultos jovens. A taxa de mortalidade por asma como causa básica ou associada é de 2,29/100.000 habitantes.³

ETIOLOGIA

Fatores de risco para o desenvolvimento e a manifestação da asma

Os fatores que influenciam o risco de asma podem ser divididos nos que causam o surgimento (primeiramente fatores genéticos, mas também ambientais) e nos que agravam a doença (fatores ambientais). Alguns fatores agem nas duas situações. Entretanto, os mecanismos que influenciam o desenvolvimento e a manifestação da asma são complexos e interativos.²

Fatores do hospedeiro

A asma apresenta um componente hereditário que é complexo. Múltiplos genes estão envolvidos na patogênese da asma. Os genes podem interagir tanto com outros genes quanto com fatores ambientais para determinar a suscetibilidade à asma. Além disso, diferentes genes podem estar envolvidos em diferentes grupos étnicos.²

A obesidade é um fator de risco para asma. Alguns mediadores, como as leptinas, podem alterar a função das vias aéreas e aumentar a probabilidade do surgimento de asma.²

Em casos de asma, existem diferenças relacionadas ao sexo que não são bem compreendidas. Em crianças, a prevalência de asma é duas vezes maior no sexo masculino. Com o crescimento, a diferença diminui, e, na vida adulta, a prevalência é maior no sexo feminino.²

Fatores ambientais

Há uma sobreposição entre os fatores ambientais que influenciam o risco de desenvolver asma e os fatores que desencadeiam os sintomas da doença. Além disso, o

momento em que ocorre a exposição a fatores ambientais, como infecções nos primeiros anos de vida, parece ser significativo, pois modifica o risco de asma em uma pessoa geneticamente suscetível.¹

Ainda que os alérgenos de ambientes internos e externos sejam bem definidos como fatores que agravam a asma, a função específica no surgimento da doença não está bem esclarecida. Enquanto alguns estudos sugerem que a exposição a alérgenos seja um fator causal no surgimento de asma, outros propõem que a exposição precoce da criança a determinados alérgenos pode protegê-la contra a sensibilização e a ocorrência de asma.²

Infecções virais na primeira infância, em especial pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e pelo vírus influenza, estão associadas ao surgimento de asma. Porém, há evidências de que infecções virais pelo sarampo e até mesmo pelo VSR podem proteger a criança contra a doença.²

Sensibilizantes ocupacionais contribuem para a incidência de asma em centros urbanos. A exposição pré e pós-natal à fumaça de cigarro está associada a maior risco de desenvolver asma na primeira infância. O papel de poluentes atmosféricos como fator causal da asma ainda é questionado.²

PATOGÊNESE

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica. Ela ocorre em todos os pacientes asmáticos.³

A patogênese da asma é variada, pois compreende muitas vias biológicas, células inflamatórias e mediadores que desempenham papéis diversificados em diferentes fenótipos da doença. As características imuno-histopatológicas incluem infiltração celular inflamatória, envolvendo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, ativação de mastócitos e lesão celular epitelial. O padrão mais estudado é o que envolve os eosinófilos.⁵ A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação de alérgenos ambientais e linfócitos T auxiliares-2 (Th-2). Estes produzem citocinas responsáveis por início e manutenção do processo inflamatório. A interleucina (IL)-4 apresenta um papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno.³ Os mastócitos e os basófilos, quando estimulados pela IgE, liberam mediadores químicos (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5), fatores estimulantes de colônias de macrófagos e granulócitos, interferon gama e fator de necrose tumoral alfa, que causam broncoconstrição e recrutamento de outras células inflamatórias, como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos, que também liberam mediadores inflamatórios contribuindo para a cascata inflamatória. Esse processo desencadeia alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle autonômico e no tônus da via aérea, alterações na permea-

bilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea.^{3,5}

Em alguns pacientes, o processo inflamatório ocasiona alterações estruturais persistentes nas vias aéreas, incluindo fibrose sub-basal, hipersecreção de muco, lesão de células epiteliais, hipertrofia de musculatura lisa e angiogênese.⁶

Em casos de asma, o principal evento fisiológico é o estreitamento das vias aéreas, que resulta em limitação do fluxo aéreo e sintomas da doença. Vários fatores contribuem para o estreitamento das vias aéreas: contração da musculatura lisa das vias aéreas, edema das vias aéreas, espessamento das vias aéreas devido a alterações estruturais (remodelamento) e hipersecreção mucosa.²

A hiper-responsividade das vias aéreas é a anormalidade funcional característica da asma. Nessa alteração, ocorre o estreitamento das vias aéreas mediante estímulos que seriam inócuos a uma pessoa normal; porém, no indivíduo asmático, causam limitação do fluxo aéreo variável e sintomas intermitentes. A hiper-responsividade está associada a inflamação e reparo das vias aéreas e é parcialmente reversível com a realização de tratamento.²

SINAIS E SINTOMAS

Os principais sintomas de pacientes asmáticos são:

- Dispneia
- Tosse
- Tosse crônica
- Aperto no peito
- Sibilância

Nos casos de significativa obstrução das vias aéreas, os pacientes podem apresentar:

- Cianose
- Taquipneia
- Tiragem intercostal
- Confusão mental

QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico de pacientes com asma é predominantemente clínico e envolve a identificação dos seguintes sintomas: dispneia, tosse, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico. Esses sintomas são episódicos e melhoram espontaneamente ou com o uso de medicações para asma (broncodilatadores ou corticosteroides). Os sintomas podem ser mais frequentes à noite ou nas primeiras horas da manhã.³

Os seguintes achados aumentam a probabilidade de asma: variabilidade sazonal dos sintomas; sintomas em resposta ao exercício, com exposição a alérgenos e ao ar frio; sintomas após tomar aspirina ou betabloqueadores; história de atopia; história familiar de asma ou doença atópica e sintomas precipitados por irritantes não específicos, como fumaças e cheiros fortes.⁷

No exame físico, o achado mais frequente é a sibilância difusa à ausculta respiratória. Entretanto, como a asma é uma doença muito variável, pode não haver sibilância ou ela pode ser identificada apenas na expiração forçada.¹

Deve-se considerar a realização de exame radiológico do tórax nos casos atípicos ou de achados clínicos não atribuíveis à asma.⁷

Abordagens distintas devem ser realizadas a fim de se obter diagnóstico de asma em crianças com menos de 5 anos, em idosos, em situações de asma ocupacional e quando a tosse apresenta como principal ou única manifestação de asma ou induzida pelo exercício.²

DIAGNÓSTICO

Para estabelecer o diagnóstico de asma, o médico deve:

- Identificar sintomas episódicos de obstrução do fluxo aéreo;
- Identificar obstrução do fluxo aéreo que seja pelo menos parcialmente reversível;
- Excluir diagnósticos alternativos.⁶

■ Diagnóstico funcional

O diagnóstico de asma é fundamentado por meio da ocorrência de sintomas característicos e confirmado pela demonstração de limitação variável do fluxo de ar.

Opta-se pela realização de espirometria como método para determinar o fluxo aéreo e estabelecer o diagnóstico de asma.³ É possível utilizar também a medida do pico de fluxo expiratório (PFE) para a confirmação diagnóstica de asma, porém ela apresenta mais variabilidade e limitação do que a espirometria.²

Resultados de espirometria ou medidas do PFE normais, sendo esses exames realizados quando o paciente estiver assintomático, não descarta o diagnóstico de asma.⁷

Em indivíduos sintomáticos com resultado de espirometria normal e ausência de reversibilidade significativa ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado por meio de verificação de hiper-responsividade das vias aéreas, utilizando teste de broncoprovocação pela metacolina, carbacol, histamina ou exercício.^{2,3,6}

O Quadro 101.1 apresenta os critérios diagnósticos funcionais de asma.^{2,3,6}

QUADRO 101.1 Diagnóstico funcional de asma

Espirometria

- $VEF_1 < 80\%$ do previsto, com $VEF_1/CVF < 75\%$ em adultos ou $< 86\%$ em crianças
- Variação do $VEF_1 \geq 7$ pontos percentuais ou aumento percentual $\geq 12\%$ em relação ao valor basal e variação absoluta ≥ 200 mL, após inalação de broncodilatador beta-2 de curta ação
- Aumento percentual no $VEF_1 \geq 20\%$ e variação absoluta ≥ 250 mL, no decorrer do tempo ou após tratamento com corticosteroides

Medida do pico de fluxo expiratório

- Aumento percentual $\geq 15\%$ após inalação de broncodilatador beta-2 de curta ação
- Variação diurna $> 20\%$ (diferença entre a maior e a menor medida pela manhã e à tarde), ao longo de duas a três semanas

Teste de broncoprovocação (metacolina, carbacol, histamina ou exercício)

- Redução percentual no $VEF_1 \geq 20\%$

VEF_1 , volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada.

■ Diagnóstico de alergia

A identificação de processo alérgico aumenta a probabilidade de asma. Além disso, a verificação de alergia a fatores específicos em um paciente asmático pode contribuir para orientar no controle da doença, evitando a exposição ambiental a esse fator.^{2,8}

A realização de anamnese cuidadosa é a primeira etapa para identificar a alergia em pacientes com asma e os fatores a ela relacionados. Os testes cutâneos com alérgenos constituem-se na próxima etapa diagnóstica. A medida sérica da IgE específica é um exame mais caro e não acrescenta acurácia ao diagnóstico de alergia.^{2,8}

A principal limitação metodológica para avaliar alergia em casos de asma é o fato de um teste com resultado positivo não significar necessariamente que a asma seja de natureza alérgica ou que fatores alérgicos estejam causando a asma. Indivíduos normais assintomáticos podem apresentar anticorpos IgE específicos.²

■ Diagnóstico diferencial

Para que se obtenha o diagnóstico de asma, é necessária a exclusão de diagnósticos alternativos. O Quadro 101.2 mostra o diagnóstico diferencial de asma.

■ Avaliação da gravidade

Os consensos prévios classificavam a gravidade da asma de acordo com o nível dos sintomas, a limitação do fluxo aéreo e a reversibilidade do fluxo aéreo (Quadro 101.3).

QUADRO 101.2 Diagnóstico diferencial da asma

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Apneia obstrutiva do sono• Aspiração recorrente• Aspiração de corpo estranho• Bronquiectasias• Bronquiolites• Bronquite crônica• Carcinoma brônquico• Discinesia ciliar• Disfunção de cordas vocais• Doença do refluxo gastresofágico• Doença pulmonar crônica da prematuridade• Doença pulmonar obstrutiva crônica• Embolia pulmonar• Estenose de grandes vias aéreas• Fibrose cística | <ul style="list-style-type: none">• Fístula traqueoesofágica• Infecções das vias aéreas• Insuficiência cardíaca• Massas hipofaríngeas• Massas mediastinais• Obstrução mecânica das vias aéreas• Pneumonia de hipersensibilidade• Sarcoidose• Síndrome de hiperventilação• Síndrome do pânico• Síndrome de Löeffler• Síndromes de tosse crônica• Síndrome pós-infecciosa• Tuberculose |
|---|---|

QUADRO 101.3 Classificação da gravidade da asma antes de instituir tratamento

- Intermitente**
- Sintomas diurnos < 1 x/semana
 - Exacerbações leves
 - Sintomas noturnos ≤ 2 x/mês
 - VEF₁ ou PFE ≥ 80% do previsto
 - Variabilidade VEF₁ ou PFE < 20%
- Persistente leve**
- Sintomas diurnos > 1 x/semana e < 1 x/dia
 - Exacerbações podem afetar atividade e sono
 - Sintomas noturnos > 2 x/mês
 - VEF₁ ou PFE ≥ 80% do previsto
 - Variabilidade VEF₁ ou PFE entre < 20% e 30%
- Persistente moderada**
- Sintomas diurnos diários
 - Exacerbações podem afetar atividade e sono
 - Sintomas noturnos > 1 x/semana
 - VEF₁ ou PFE entre 60% e 80% do previsto
 - Variabilidade VEF₁ ou PFE > 30%
- Persistente grave**
- Sintomas diurnos diários
 - Exacerbações frequentes
 - Sintomas noturnos frequentes
 - Limitação das atividades físicas
 - VEF₁ ou PFE ≤ 60% do previsto
 - Variabilidade VEF₁ ou PFE > 30%

PFE, pico de fluxo expiratório.

Essa classificação é pertinente apenas quando a avaliação está sendo realizada **antes** do tratamento.¹

Com base nos consensos atuais, a gravidade da asma é classificada conforme a intensidade de tratamento necessária para que se atinja o adequado controle da doença. A Tabela 101.1 apresenta os critérios para avaliação do grau de controle da asma.²

A avaliação do controle da asma inclui a avaliação do risco futuro de eventos adversos.²

TRATAMENTO

Os objetivos para o manejo eficaz da asma incluem atingir e manter o controle dos sintomas, manter níveis de atividade normais, inclusive exercício, manter a função pulmonar o mais próximo possível do normal, prevenir agravamento da doença, evitar efeitos adversos das medicações para asma e prevenir mortalidade.²

■ Tratamento farmacológico

As medicações utilizadas para o tratamento da asma podem ser classificadas em medicações para controle e medicações para alívio. As medicações para controle devem ser tomadas diariamente e a longo prazo a fim de manter a asma sob controle por meio dos seus efeitos anti-inflamatórios. As medicações de alívio são utilizadas conforme a necessidade e agem rapidamente para reverter a broncoconstrição e aliviar os sintomas.¹

Os corticosteroides inalados são as medicações para controle mais custo-efetivas disponíveis correntemente. Entretanto, o uso de corticosteroides inalados não cura a asma e, quando interrompido, ocorre deterioração do controle clínico da doença em semanas em uma significativa proporção de pacientes. A Tabela 101.2 apresenta as equipotências estimadas das doses diárias de corticosteroides inalados para adultos.²

Os β-2-agonistas de ação rápida inalados são as medicações de escolha para alívio da broncoconstrição e dos sintomas e para o pré-tratamento da broncoconstrição induzida pelo exercício, tanto em adultos quanto em crianças. O uso frequente das medicações para alívio, especialmente o uso diário, é um sinal de alerta para a deterioração do controle da asma e indica a necessidade de reavaliar o tratamento.²

A Tabela 101.3 mostra as etapas para o manejo da asma em crianças com mais de 5 anos, adolescentes e adultos,

TABELA 101.1 Níveis de controle da asma

Característica	Controlada (todos critérios presentes)	Parcialmente controlada (qualquer critério presente em qualquer semana)	Não controlada
Sintomas diurnos	≤ 2 x/semana	> 2 x/semana	≥ 3 critérios de asma parcialmente controlada presentes em qualquer semana * Por definição, ocorrência de exacerbação em qualquer semana classifica a asma como não controlada
Limitação das atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas noturnos/ despertares	Nenhum	Qualquer	
Tratamento de resgate	≤ 2 x/semana	> 2 x/semana	
Função pulmonar	Normal	< 80% do previsto ou do melhor valor individual, se conhecido	

* Características associadas a maior risco futuro de eventos adversos incluem: controle precário da asma, exacerbações frequentes no último ano, qualquer admissão em unidade de tratamento intensivo por asma, VEF₁ baixo, exposição à fumaça de cigarro e altas doses de medicação para asma.

TABELA 101.2 Equipotências estimadas das doses diárias de corticosteroides inalados para adultos

Droga	Dose diária baixa (µcg)	Dose diária média (µg)	Dose diária elevada (µg)
Dipropionato de beclometasona	200-500	> 500-1.000	> 1.000-2.000
Budesonida	200-400	> 400-800	> 800-1.600
Ciclesonida	80-160	> 160-320	> 320-1.280
Flunisolida	500-1.000	> 1.000-2.000	> 2.000
Propionato de fluticasona	100-250	> 250-500	> 500-1.000
Furoato de mometasona	200-400	> 400-800	> 800-1.200
Triancinolona	400-1.000	> 1.000-2.000	> 2.000

Pacientes que podem utilizar doses elevadas devem ser referenciados para especialistas a fim de avaliar combinações alternativas de controle.

TABELA 101.3 Etapas para o manejo da asma em crianças com mais de 5 anos, adolescentes e adultos, considerando o nível de controle da doença

	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Medicações para uso nas crises	Beta ₂ -agonista de rápida ação conforme necessidade				
Medicação de manutenção	Não há necessidade	Escolha de um dos apresentados abaixo: <ul style="list-style-type: none">• CI em baixa dose• Modificador dos leucotrienos	Escolha de um dos apresentados abaixo: <ul style="list-style-type: none">• CI em baixa dose + Beta₂-agonista de longa ação• CI em média ou alta dose• CI em baixa dose + modificador dos leucotrienos• CI em baixa dose + teofilina de liberação sustentada	Escolha de um ou mais dos apresentados abaixo: <ul style="list-style-type: none">• CI em média ou alta dose + Beta₂-agonista de longa ação• Modificador dos leucotrienos• Teofilina de liberação sustentada	Adicione à terapia utilizada na etapa 4 qualque um dos apresentados abaixo: <ul style="list-style-type: none">• Corticoide oral – menor dose possível• Tratamento com anti-IgE

CI, corticosteroide inalado.
As opções preferidas para manutenção estão em negrito.
A sequência e utilização das medicações apresentadas podem variar na dependência de sua disponibilidade local.

considerando o nível de controle da doença. O nível de controle atual da asma determina a escolha do tratamento farmacológico. Se a asma não estiver controlada com o regime terapêutico corrente, o tratamento deve ser escalonado até que se obtenha o controle da doença. Se o controle for obtido por três meses, o tratamento pode ser desescalonado até se atingir a etapa mais baixa que possibilite manter o controle. Se a asma é parcialmente controlada, deve ser considerado aumento no tratamento. A sequência e a utilização das medicações apresentadas podem variar conforme a sua disponibilidade local.²

■ Educação em asma

O processo educativo é fundamental no manejo da asma. O paciente deve ser educado sobre a natureza da doença, os sintomas, os fatores desencadeantes e a maneira de evitar ou reduzir a sua exposição, as medicações para tratamento e sua finalidade, o uso correto dos dispositivos inalatórios, o reconhecimento de sintomas iniciais de exacerbação e sobre o tratamento das crises no domicílio. Deve-se fornecer o plano de automanejo por escrito.²

■ Prevenção

As exacerbações da asma podem ser causadas por diversos fatores. A redução dessas exposições pode contribuir para o controle da asma. Dessa forma, evitar exposição por tabagismo ativo ou passivo e exposição ocupacional é muito importante no manejo da doença. No entanto, como muitos pacientes asmáticos reagem a múltiplos fatores que geralmente são ubíquos no ambiente, evitar exposição a esses fatores pode ser impossível ou muito limitante para o paciente.²

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresenta sintomas muito sugestivos de asma, inclusive com natureza episódica e com alívio espontâneo e pelo broncodilatador. Ao realizar exame físico, o achado de sibilância expiratória bilateral reforça a probabilidade

diagnóstica de asma. A história, o exame clínico e o exame radiológico do tórax descartam a ocorrência de outras doenças respiratórias. A partir da espirometria, verifica-se a alteração funcional característica da doença: limitação reversível do fluxo aéreo. Deve-se observar a significativa resposta no VEF₁ ao broncodilatador de 880 mL e de 58% em relação ao valor basal, com normalização dos fluxos aéreos. Atenta-se ainda para o fato de se tratar de asma com início na vida adulta, desencadeada por infecção respiratória, mas depois agravada também por outros fatores, configurando significativa hiper-responsividade das vias aéreas. Como a paciente ainda não estava em tratamento, a asma é classificada como grave (sintomas diários, limitação da atividade física, duas visitas à emergência, VEF₁ de 50% do previsto e com variabilidade de mais de 30%).

REFERÊNCIAS

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Ontario: GINA; 2006 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://www.ginasthma.org/pdf/archived/GINA_Report_072007.pdf
3. IV Brazilian Guidelines for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74.
4. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35.
5. Balkissoon R. Asthma overview. *Prim Care*. 2008;35(1):41-60.
6. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
7. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2008 [atualizado em jan. 2012; capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>.
8. Mathur SK, Busse WW. Asthma: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2006;90(1):39-60.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Denise Rossato Silva
Marli Maria Knorst

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 60 anos, tabagista desde os 20 anos (fumante de cerca de 20 cigarros por dia), relatou dispneia aos pequenos esforços e tosse produtiva crônica com início há cinco anos. Na última semana, observou acentuação da dispneia e da tosse com expectoração purulenta. Afirmou não apresentar febre, nem dor torácica. Ao realizar exame físico, foram verificados frequência respiratória de 22 rpm, respiração com lábios semicerrados, utilização de ancoragem de membros superiores, aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, hipersonoridade à percussão, diminuição do murmúrio vesicular e alguns sibilos expiratórios na ausculta. A partir de uma espirometria realizada em uma consulta ambulatorial prévia, evidenciou-se um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de 1,10 L (40% do previsto), com uma relação VEF₁/CVF (capacidade vital forçada) de 0,45 após o uso de broncodilatador. Devido à pouca melhora com o uso de broncodilatadores em seu domicílio, o paciente optou por procurar um serviço de emergência.

DEFINIÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) compreende duas doenças: a bronquite crônica (BC) e o enfisema pulmonar (EP). A DPOC caracteriza-se por obstrução do fluxo aéreo, que é permanente e progressiva, e uma variedade de alterações patológicas no pulmão, alguns efeitos extrapulmonares e comorbidades significativos que podem contribuir para a gravidade da doença. Essa limitação ao fluxo aéreo está associada à resposta inflamatória anormal dos pulmões a gases e partículas nocivas. Cerca de 15% dos pacientes podem apresentar hiper-reatividade brônquica (HRB) associada, isto é, uma resposta significativa ao broncodilatador na espirometria.¹⁻³

A BC é definida clinicamente por ocorrência de tosse e expectoração na maioria dos dias, durante três meses, por dois anos consecutivos, após serem afastadas outras causas de tosse crônica. O EP apresenta definição histopatológica, compreendendo aumento dos espaços aéreos

distais ao bronquíolo terminal com áreas de destruição de paredes alveolares. Muitos dos pacientes apresentam um padrão misto de doença. A constatação da obstrução mantida e progressiva ao fluxo aéreo é condição indispensável para estabelecimento do diagnóstico de DPOC.¹⁻³

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que aproximadamente 14 milhões de pessoas nos Estados Unidos apresentem DPOC. Há um aumento nas taxas de prevalência e mortalidade da doença, mesmo em países industrializados. A DPOC foi a sexta causa de morte no mundo, em 1990, mas poderá se tornar a terceira causa mais comum de morte em 2020. Na América Latina, as mortes devido à DPOC aumentaram cerca de 65% na última década. O estudo realizado pela Associação Latino-Americana de Tórax (ALAT), denominado Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmo-

nar (PLATINO), publicado em 2006, evidenciou, em São Paulo, uma prevalência total de DPOC de 15,8%.¹⁻⁶

O principal fator de risco para DPOC é o tabagismo, associado a 85 a 90% dos casos. O risco aumenta na razão direta da carga tabágica. Entretanto, somente cerca de 15 a 20% dos pacientes que fumam desenvolvem DPOC. Outros fatores de risco, como base genética (deficiência de α -1-antitripsina), infecções respiratórias recorrentes na infância, exposição ocupacional (p. ex., poeira de carvão, tecelagem), uso domiciliar de fogão a lenha sem chaminé (principalmente no caso de mulheres) e exposição passiva à fumaça do cigarro, podem ser significativos em determinados pacientes.¹⁻³

Patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica

Em pacientes com DPOC, ocorrem alterações patológicas em quatro compartimentos diferentes dos pulmões: vias aéreas centrais, vias aéreas periféricas, parênquima pulmonar e vasculatura pulmonar. Além da inflamação causada pelo tabagismo, um desequilíbrio entre proteases e antiproteases nos pulmões e estresse oxidativo contribuem para a patogênese da DPOC.

As principais alterações fisiológicas verificadas em casos de DPOC são as seguintes:

- Hipersecreção de muco e disfunção ciliar;
- Limitação ao fluxo aéreo e hiperinsuflação;
- Anormalidades nas trocas gasosas;
- Hipertensão pulmonar.

Pacientes com DPOC estável apresentam maiores taxas de leucócitos, proteínas de fase aguda (proteína C-reativa e fibrinogênio), citocinas (interleucina 6 – IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF α). A intensidade dessa inflamação sistêmica aumenta durante as exacerbações da doença. Os efeitos sistêmicos clinicamente relevantes da DPOC incluem disfunção do sistema muscular esquelético, cardiovascular, neurológico, psiquiátrico e endócrino. Portadores de DPOC muitas vezes apresentam comorbidades que podem interferir no desenvolvimento natural da doença e no tratamento.¹⁻⁵

SINAIS E SINTOMAS

A DPOC geralmente ocorre em pacientes com mais de 50 anos, que apresentam história de tabagismo. Nas fases iniciais da doença, os pacientes podem ser assintomáticos. Tosse e dispneia são os sintomas mais frequentes. Nos casos com predomínio de BC, o desenvolvimento natural

da doença caracteriza-se por pigarro matinal, que evolui para tosse com expectoração mucoide inicialmente pela manhã e, em seguida, ao longo do dia, e dispneia de instalação tardia e caráter progressivo. Uma porcentagem significativa de pacientes relata sibilância, associada ou não a exacerbações. Distintamente, a dispneia ao exercício pode ser a primeira manifestação da doença nos casos com predomínio de EP. A dispneia torna-se evidente em uma fase em que há perda significativa da função pulmonar, isto é, quando o VEF₁ está 50% abaixo do previsto. A maioria dos pacientes apresenta uma combinação dos sintomas de BC e EP.¹⁻⁵

Exacerbações fazem parte do desenvolvimento natural da DPOC e geralmente são precipitadas por infecções (virais ou bacterianas) ou poluição do ar; entretanto a causa de cerca de um terço das exacerbações graves não pode ser identificada. Com a progressão da doença, o intervalo entre essas exacerbações diminui. Estas são definidas como eventos no curso natural da DPOC, caracterizados por alterações na dispneia, na tosse e/ou produção de escarro basais do paciente (mudanças além das variações normais do dia a dia), com início agudo, e podem exigir modificações nas medicações regulares do paciente. A purulência do escarro indica infecção bacteriana. Infecções bacterianas podem suceder infecções virais. Em geral não ocorre febre na exacerbação da BC, e esse sintoma sugere diagnóstico alternativo, como sinusite ou pneumonia.¹⁻⁵

Em casos de exacerbação infecciosa, pode ocorrer escarro hemático. Entretanto, a verificação de sangue no escarro deve alertar o médico para a existência de carcinoma brônquico ou bronquiectasias.¹⁻⁵

O exame físico pode ser praticamente normal ou evidenciar período expiratório prolongado ou sibilos expiratórios nos casos iniciais da doença. À medida que a obstrução progride, ocorre aumento da frequência respiratória, a hiperinsuflação torna-se evidente e o diâmetro anteroposterior do tórax aumenta. O diafragma fica retificado e limitado na sua movimentação. Podem ser verificados sons respiratórios diminuídos e bulhas cardíacas menos audíveis. Estertores crepitantes protoinspiratórios ou roncos podem estar presentes. Podem-se auscultar sibilos, e esses sugerem obstrução do fluxo aéreo. Deve-se atentar para obstrução localizada se sibilos forem auscultados repetidamente na mesma área do pulmão (corpo estranho ou neoplasia).¹⁻⁵

Em pacientes com doença avançada, alguns achados são: uso da musculatura acessória do pescoço, ancoragem dos ombros, expiração com lábios semicerrados e retração paradoxal dos espaços intercostais inferiores durante a inspiração (sinal de Hoover). Hipoxemia com cianose e sinais de *cor pulmonale* (hiperfonese de P₂, turgência jugular, dor à palpação e aumento hepático e edema de membros inferiores) podem ocorrer em casos de doença

avançada. A ocorrência de cefaleia matinal, tremores de extremidades (asterixe) e alteração do sensório sugere hipercapnia. Coma e convulsões podem estar associados a casos de hipoxemia grave e narcose. Pacientes com predomínio de enfisema podem apresentar perda de peso com a progressão da doença. Deve-se manter o índice de massa corporal (IMC) maior do que 21 kg/m², evitando o excesso de peso. Hipocratismo digital não é um achado relacionado à DPOC e deve alertar o médico para a ocorrência de câncer de pulmão ou de bronquiectasias.¹⁻⁵

Tipos físicos característicos, anteriormente descritos como *pink puffer* para pacientes com predomínio de EP e *blue bloaters* para pacientes com predomínio de BC, são observados raramente na atualidade, uma vez que a maioria dos casos são mistos e os pacientes são tratados mais precocemente.¹⁻⁵

DIAGNÓSTICO

Pontos fundamentais do diagnóstico

- Identificação do fator de risco para a doença, mais frequentemente história de tabagismo, com índice tabágico superior a 20 maços por ano.
- Presença de sintomas e sinais sugestivos da doença nos casos moderados a avançados. Os casos iniciais são assintomáticos.
- Confirmação da obstrução do fluxo aéreo por meio da espirometria (relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada [VEF₁/CVF] inferior a 0,70 após uso de broncodilatador).

■ Estudo funcional pulmonar

A espirometria com curva de fluxo-volume é o exame que confirma o diagnóstico e possibilita o estadiamento da doença. Preferencialmente esse exame deve ser realizado em fase estável, antes e após a utilização do broncodilatador (BD) a fim de verificar o grau de reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo. A relação VEF₁/CVF inferior a 0,70 é necessária para o diagnóstico de DPOC.^{4,5,7}

A classificação da gravidade da DPOC, segundo a Iniciativa Global para DPOC (GOLD), pode ser observada na Tabela 102.1.³

■ Exame radiológico do tórax

A radiografia de tórax em posição posteroanterior (PA) e perfil é utilizada principalmente a fim de descartar complicações, como câncer de pulmão, bronquiectasias, pneumonia ou pneumotórax na vigência de descompensação. Ela também possibilita a identificação de bolhas

TABELA 102.1 Estadiamento da doença pulmonar obstrutiva crônica com base na espirometria

Estádio	VEF ₁ pós-BD (% do previsto)
1 - Doença leve	Normal (≥ 80%)
2 - Doença moderada	≥ 50% e < 80%
3 - Doença grave	≥ 30% e < 50%
4 - Doença muito grave	< 30%

grandes, nas quais se deve realizar tratamento cirúrgico quando ocupam mais do que um terço de um campo pulmonar.^{4,5,7}

Observam-se alterações na radiografia de tórax relacionadas à DPOC nos casos de enfisema grave, estando essas modificações presentes em cerca de 50% dos casos com doença moderada e ausentes nos pacientes com doença leve. O enfisema causa hiperinsuflação pulmonar que se manifesta por horizontalização das costelas, aumento dos espaços intercostais, rebaixamento e retificação do diafragma e sombra cardíaca estreita e alongada. Na radiografia em perfil, verificam-se aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, achatamento do contorno diafragmático, ângulos costofrênicos obtusos e aumento do espaço retroesternal. Diminuição abrupta dos vasos, associada a hiperluscência, bem como a existência de bolhas, são indícios de EP. Havendo comprometimento brônquico, o espessamento de paredes brônquicas pode tornar-se evidente (Fig. 102.1).^{4,5,7}

A ocorrência de hipertensão pulmonar e hipertrofia ventricular direita é indicada por aumento de sombras vasculares hilares e da sombra cardíaca retroesternal.^{4,5,7}

■ Avaliação da oxigenação

A avaliação da oxigenação deve ser realizada em todos os pacientes. Inicialmente pode ser efetuada de forma não invasiva por meio da oximetria de pulso. A verificação de saturação periférica de oxigênio (SpO₂) menor ou igual a 90% é um dado que indica a realização de gasometria arterial com dosagem de pH, pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂). A gasometria arterial também está indicada para todos os pacientes com VEF₁ 50% menor do que o previsto ou que apresentam sinais clínicos sugestivos de insuficiência respiratória ou insuficiência cardíaca direita. A gasometria evidencia hipoxemia leve à moderada sem hipercapnia nos estágios iniciais da doença. Com a progressão, a hipoxemia apresenta-se mais acentuada, e a hipercapnia pode ocorrer. Observa-se mais frequentemente hipercapnia quando o VEF₁ é inferior a 1 L. Os parâmetros da gasometria pioram durante exacerbações agudas e possivelmente durante o exercício e o sono.^{4,5,7}



FIGURA 102.1

Radiografia de tórax de paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica evidenciando hiperinsuflação pulmonar, atenuação das imagens vasculares e sombra cardíaca estreita e alongada. Também há alguns micronódulos calcificados em áreas basais.

Outros testes com indicações específicas

Exame de escarro

A expectoração em pacientes com DPOC geralmente é mucoide, tornando-se purulenta durante as exacerbações. Nos casos de exacerbação tratados no ambulatório, não é necessário realizar exame de escarro. O escarro na exacerbação geralmente evidencia predomínio de neutrófilos, com flora mista. Os germes mais frequentemente observados nesses indivíduos são *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Em pacientes com doença avançada, podem existir bactérias gram-negativas.^{4,5,7}

Utiliza-se o exame de escarro em pacientes com exacerbação grave que necessitam de internação, quando há suspeita de pneumonia, em casos de exacerbações repetidas ou de evolução desfavorável, apesar de haver antibioticoterapia adequada para os germes mais frequentes.^{4,5,7}

Eletrocardiograma e ecocardiograma

As hipertrofias atrial e ventricular direita podem ser observadas nos casos de *cor pulmonale*. O ecocardiograma

pode estimar a pressão na artéria pulmonar, que está aumentada nos casos de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Realiza-se o eletrocardiograma a fim de identificar doença cardíaca primária.^{4,5,7}

Testes funcionais pulmonares adicionais

A medida dos volumes pulmonares evidencia aumento da capacidade pulmonar total, da capacidade residual funcional e do volume residual nos casos moderados a graves da doença. A resistência das vias aéreas está aumentada. A capacidade de difusão pulmonar está reduzida proporcionalmente à gravidade do enfisema, isto é, à destruição do leito alveolocapilar. Uma nítida desproporção entre dispneia e VEF_1 indica determinação das pressões inspiratória e expiratória máximas. Havendo hipoxemia desproporcional ao VEF_1 , hipertensão pulmonar ou doença pulmonar intersticial concomitante devem ser investigadas.^{4,5,7}

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) do tórax é de uso limitado na investigação de rotina da DPOC. Ela é indicada quando há suspeita de câncer de pulmão ou bronquiectasias. Também está indicada, junto com a cintilografia pulmonar perfusional, nos casos de pacientes com bolhas gigantes ou em pré-operatório de cirurgia redutora de volume pulmonar ou transplante pulmonar.^{4,5,7}

A TC de tórax, especialmente a de alta resolução, apresenta mais sensibilidade e especificidade do que a radiografia de tórax para diagnóstico de enfisema. Esse exame possibilita a identificação de características anômicas do enfisema: centroacinar ou pan-acinar. O enfisema centro-acinar está associado ao tabagismo, ocorre principalmente nos lobos superiores e causa destruição no centro do lóbulo pulmonar secundário. O enfisema pan-acinar (ou panlobular) envolve mais comumente as bases pulmonares, afeta todo o lóbulo secundário e, na maioria dos casos, está associado à deficiência de α -1-antitripsina.^{4,5,7}

Dosagem do hematócrito

Por meio da realização da dosagem do hematócrito, é possível identificar indiretamente problemas na oxigenação por detecção de anemia ou policitemia. A ocorrência de anemia foi apontada em 10 a 20% dos pacientes com DPOC. A policitemia é um achado infrequente em pacientes que vivem ao nível do mar e que apresentam uma PaO_2 superior a 55 mmHg; a frequência de eritrocitose aumenta à medida que a PaO_2 reduz para menos do que esse valor.^{4,5,7}

Pesquisa de α -1-antitripsina

A dosagem do nível sérico de α -1-antitripsina e a determinação do genótipo devem ser consideradas nas seguintes situações: enfisema com início precoce em tabagista (sin-

tomas antes dos 50 anos de idade), enfisema em não tabagista, história familiar de enfisema, doença hepática de causa desconhecida associada a EP, enfisema pan-acinar ou enfisema que predomina nas bases pulmonares, vasculite com positividade para o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (c-ANCA). A deficiência de α -1-antitripsina é uma causa rara de DPOC, correspondendo a cerca de 1 a 2% dos casos de enfisema.^{4,5,7}

A indicação de exames para investigação da DPOC é apresentada na Tabela 102.2.

Complicações da doença pulmonar obstrutiva crônica^{4,5,7}

- Insuficiência respiratória e *cor pulmonale*: são complicações tardias; ocorrem com mais frequência nos pacientes com predomínio de EP do que nos pacientes com BC obstrutiva.

- Perda ponderal: apresenta-se em cerca de um terço dos pacientes com EP grave.
- Bolhas que podem atingir grandes proporções.
- Pneumotórax pelo rompimento de bolhas sub-pleurais.
- Câncer de pulmão: pacientes portadores de DPOC apresentam um risco quatro a seis vezes maior de desenvolver câncer de pulmão em relação aos tabagistas com a mesma carga tabágica, porém sem obstrução do fluxo aéreo.

Diagnóstico diferencial da doença pulmonar obstrutiva crônica^{4,5,7}

BC simples – Quadro clínico compatível com BC, porém a espirometria evidencia resultado normal.

TABELA 102.2 Indicação de exames para investigação da doença pulmonar obstrutiva crônica

Exames	Indicação
Anamnese com determinação de fatores de risco e exame físico	Todos os pacientes
Espirometria com curva de fluxo-volume e avaliação da resposta ao BD	Todos os pacientes
Radiografia de tórax (PA e perfil)	Todos os pacientes; descartar a ocorrência de bolhas grandes, bronquiectasias, câncer de pulmão
Avaliação da oxigenação	
Oximetria de pulso	Todos os pacientes
Gasometria arterial	SaO ₂ na oximetria de pulso inferior a 90% ou doença grave
Eletrocardiograma e ecocardiograma	Suspeita de hipertensão pulmonar, <i>cor pulmonale</i> ou doença cardíaca primária
Volumes pulmonares, resistência das vias aéreas, difusão pulmonar, pressões respiratórias máximas	Doença grave, geralmente em âmbito de pesquisa
Tomografia computadorizada de tórax	Na suspeita de câncer de pulmão ou para afastar complicações, como bolhas grandes, bronquiectasias. Avaliação pré-operatória de cirurgia com ressecção de parênquima, redução de volume ou transplante pulmonar
Cintilografia perfusional	Suspeita de embolia pulmonar ou pré-operatório de cirurgia pulmonar
Dosagem sérica e genotipagem para α -1-antitripsina	Pacientes jovens ou não tabagistas com enfisema, história familiar de enfisema, enfisema associado à doença hepática de etiologia desconhecida, enfisema panacinar e com predomínio em bases pulmonares, vasculite com positividade para o c-ANCA
Determinação do hematócrito	Deteção de policitemia, nos casos com doença grave, hipoxemia e <i>cor pulmonale</i>
Gram e cultura de escarro	Exacerbações graves que exijam internação, suspeita de pneumonia, infecções de repetição ou não resposta à cobertura antibiótica para os germes mais frequentes

BD, broncodilatador; PA, posteroanterior; SaO₂, saturação arterial de oxigênio.

Asma – Início geralmente na infância; sintomas variáveis de dia para dia, podendo predominar à noite ou pela manhã; podem ocorrer alergia ocular, rinite e/ou eczema; história familiar positiva para asma; limitação reversível ao fluxo aéreo. Nos casos de asma crônica, principalmente se associada a tabagismo e com obstrução persistente do fluxo aéreo, é difícil realizar o diagnóstico diferencial.

Insuficiência cardíaca – Estertores finos basais na ausculta pulmonar; radiografia de tórax com aumento da área cardíaca ou sinais de edema pulmonar; testes funcionais pulmonares indicam restrição de volume, sem obstrução ao fluxo aéreo.

Bronquiectasias – Volume grande de expectoração, geralmente purulenta e associada à infecção bacteriana; roncos na ausculta pulmonar; baqueteamento digital ao realizar exame físico. A radiografia ou a TC de tórax mostram dilatações e espessamento de paredes brônquicas.

Tuberculose – Deve ser considerada em áreas de alta prevalência por ser significativa causa de tosse crônica; início em qualquer idade; radiografia mostra infiltrados pulmonares mais frequentes em ápices, podendo apresentar área de escavação. Testes microbiológicos fornecem o diagnóstico. Sequela de tuberculose também deve ser diferenciada de DPOC.

TRATAMENTO

Cessação do tabagismo. Essa medida é a mais importante a ser realizada, uma vez que apresenta um efeito positivo no desenvolvimento natural da doença, reduzindo o declínio funcional pulmonar e aumentando a expectativa de vida do paciente. Sintomas como tosse melhoram após quatro semanas de cessação do tabagismo em metade dos pacientes.^{4,5,7,8}

Vacinação. As causas de exacerbação em pacientes com DPOC são provavelmente multifatoriais. Tanto o vírus da *influenza* quanto o *S. pneumoniae* parecem ter um papel nas exacerbações. Quando essas infecções ocorrem em pacientes com DPOC, há maior incidência de complicações graves e inclusive morte. Por isso, recomenda-se a realização anual da vacina anti-*influenza* nos portadores de DPOC, independentemente da faixa etária, em especial nos que apresentam formas com mais limitação respiratória. Indica-se a vacina antipneumocócica para pacientes com DPOC com mais de 65 anos. Além disso, a vacina reduz a incidência de pneumonia em portadores de DPOC com menos de 65 anos e VEF₁ menor do que 40% do previsto. A vacina anti-*influenza* deve ser feita

anualmente, no outono. Não se deve realizar novamente a vacina antipneumocócica antes de cinco anos.^{4,5,7,8}

Terapia de manutenção. O tratamento medicamentoso   sintomático, e prefere-se a via inalatória por reduzir os efeitos colaterais dos medicamentos. Deve-se revisar a técnica inalatória com o paciente a cada consulta, e o uso do espaçador, quando utilizado nebul metro (*spray*), é bastante recomendado.^{4,5,7,8}

Utiliza-se BD para atenuar a dispneia, mesmo não havendo resposta a ele na espirometria. Nos casos iniciais da doença, o BD pode ser prescrito de acordo com a necessidade (exercício ou durante exacerbações).   medida que a doença progride, o uso deve ser regular a fim de evitar a limitação de atividades. O tratamento deve ser escalonado de acordo com o grau de dispneia: broncodilatador de a  o curta (brometo de ipratrópio,  -adrenérgico ou associação dos dois). A administração de BDs de a  o prolongada (formoterol ou salmeterol)   mais efetiva e conveniente do que a de BDs de a  o curta. Os BDs  -adrenérgicos (salbutamol, fenoterol ou terbutalina) nas doses habituais podem causar tremores, taquicardia e hipocaliémia. O brometo de ipratrópio em geral causa menos efeitos colaterais que os BDs  -adrenérgicos, mas deve ser utilizado cautelosamente em pacientes com doença prostática e glaucoma (cuidados especiais na inalação). O uso de teofilina   uma opção de segunda linha, e ela pode ser administrada nos casos não controlados com BD inalatório. Entretanto, deve-se atentar para interação com outros fármacos e toxicidade (níveis séricos de 8 a 12 mg correspondem à faixa terapêutica); prefere-se preparações com ação prolongada.^{4,5,7,8}

O corticoide oral não é indicado como medicamento de manutenção em casos de DPOC. O uso do corticoide inalatório é recomendado somente para pacientes com HRB associada e pode ser benéfico nos casos de doença avançada (VEF₁ < 50%) e exacerbações frequentes (mais do que uma exacerbação no ano anterior ou uma por ano nos últimos três anos). Efeitos colaterais, como alteração da densidade óssea, alterações cutâneas e maior incidência de pneumonias, foram relatados após o uso de corticoide inalatório por tempo prolongado (mais de seis meses).^{4,5,7,8}

Terapia na exacerbação. As causas mais comuns relacionadas ao agravamento da DPOC são as exacerbações infecciosas (virais e bacterianas). Causas menos frequentes de descompens  o da DPOC, como tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, alterações cardíacas e uso de medicamentos, como bloqueadores  -adrenérgicos ou sedativos, devem ser identificadas e tratadas. Na vigência de exacerbação de etiologia infecciosa, a dose dos broncodilatadores deve ser aumentada para controlar os sintomas, a oxigenação deve ser mantida em níveis adequados, e antibióticos e corticoides sistêmicos podem ser necessários.^{4,5,7-9}

Indica-se o uso de antibióticos se houver, no mínimo, dois dos seguintes achados: aumento da quantidade da expectoração, mudança da cor da expectoração (amarelada ou esverdeada) ou piora da dispneia. Os medicamentos de primeira linha são doxiciclina, amoxicilina ou sulfametoxazol associado à trimetoprima. Em pacientes idosos (mais de 60 anos) com DPOC avançada, que recebem administração frequente de corticoide e que tiveram quatro ou mais exacerbações no último ano, deve ser considerada a administração de fármaco com cobertura para outros germes. Nesses casos, cefalosporinas de segunda ou terceira geração, quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino e gatifloxacina), azitromicina ou amoxicilina-ácido clavulânico podem ser os antibióticos de escolha. Deve-se considerar que macrolídeos são pouco efetivos contra *H. influenzae*, e quinolonas, como ciprofloxacino e ofloxacina, não são efetivas contra *S. pneumoniae*. A ciprofloxacino, entretanto, apresenta significativa ação antipseudomonas.¹⁰

O uso de corticoide por, no máximo, duas semanas mostrou-se efetivo, acelerando a recuperação e reduzindo o período de internação hospitalar em exacerbações de DPOC moderada a grave. A administração de 30 mg de prednisona por dia evidencia resultados semelhantes aos obtidos com esquemas mais agressivos. Não há estudos que apontem a superioridade da utilização de corticoides por via intravenosa.¹¹

A realização de oxigenoterapia e o uso de suporte ventilatório (preferência para ventilação mecânica não invasiva) podem ser necessários em casos de exacerbações graves, principalmente em pacientes com reserva funcional reduzida.^{4,5,7-9}

Oxigenoterapia. Esse tratamento é o principal para melhorar a sobrevivência de pacientes hipoxêmicos portadores de DPOC. O oxigênio suplementar deve ser utilizado em casos de hipoxemia associada à exacerbação aguda ou fornecido de forma contínua nos casos de hipoxemia crônica (Tab. 102.3). O oxigênio não deve ser usado para tratar pacientes com dispneia.^{4,5,7-9}

A oxigenoterapia é indicada se a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) for menor ou igual a 55 mmHg ou a saturação da hemoglobina por oxigênio no sangue arterial for menor ou igual a 88%, ou PaO_2 entre 56 e 59 mmHg nos casos que estão associados a policitemia ou *cor pulmonale*.^{4,5,7-9}

Se o paciente apresenta hipoxemia no repouso, deve-se aumentar a dose do oxigênio em 1 L durante o sono ou exercício físico. O oxigênio deve ser utilizado continuamente ou por, no mínimo, 16 horas/dia.⁴⁻⁸

Cor pulmonale. O tratamento de escolha para *cor pulmonale* é a oxigenoterapia. Diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) podem

TABELA 102.3 FiO_2 alcançada com as diferentes formas de administração de oxigênio

Forma de suplementação	FiO_2 alcançada
Cânula e cateter nasal	Aumento de 3-4% por L/min
Máscara simples (sem válvulas ou reservatórios)	35-50% com fluxo de 6-10 L
Máscara com reinalação parcial (com reservatório de O_2)	70-85%
Máscara sem reinalação (com reservatório de O_2)	80-95%
Máscara de Venturi	24-60%
FiO_2 , fração inspirada de O_2 .	

apresentar eficácia para alguns pacientes. Entretanto, o médico deve estar alerta para efeitos colaterais, como distúrbio eletrolítico e hipotensão. O uso de digitálicos deve ser considerado apenas em alguns casos de insuficiência cardíaca esquerda associada.^{4,5,7-9}

Reabilitação pulmonar. Esse tratamento é indicado para casos em que o paciente apresenta-se sintomático apesar da terapia medicamentosa adequada. Prefere-se uma abordagem multidisciplinar na qual aspectos educacionais, nutricionais, psicológicos e exercício físico sejam trabalhados. Os programas geralmente duram de 8 a 12 semanas.^{4,5,7-9}

Tratamento cirúrgico. Pode-se considerar cirurgia de redução de volume pulmonar para pacientes com enfise-ma concentrado nos lobos superiores e baixa capacidade de exercício após programa de reabilitação pulmonar. O transplante pulmonar pode ser considerado em casos avançados de DPOC, com comprometimento da qualidade de vida e expectativa de vida reduzida. Os critérios de referência para transplante são os seguintes: VEF_1 35% menor do que o previsto, PaO_2 menor do que 55 a 60 mmHg, PaCO_2 maior do que 50 mmHg e hipertensão pulmonar secundária.^{4,5,7-9}

Qual é o prognóstico dos pacientes com DPOC?

Tanto o valor do VEF_1 quanto seu declínio são indicadores prognósticos importantes em casos de DPOC. Entretanto, o aumento da mortalidade ocorre somente quando o VEF_1 diminui para menos de 50% do previsto. A mortalidade em portadores de DPOC com VEF_1 menor do que 0,75 L é de 30% em um ano e de 95% em 10 anos. Outros fatores que influenciam

negativamente o prognóstico são hipercapnia crônica, *cor pulmonale* e presença de outras comorbidades. Uma relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total (CI/CPT) menor do que 25% também é considerada um preditor de mortalidade nos pacientes com DPOC. O escore prognóstico BODE (B de body mass index, O de obstruction, D de dyspnea e E de exercise) (Tab. 102.4), que inclui o IMC, o VEF₁ pós-broncodilatador (em % do previsto), a escala de dispnea MMRC (Tab. 102.5) e a distância caminhada em seis minutos, apresenta correlação melhor com o prognóstico do que esses parâmetros observados isoladamente.^{4,5,7-9,12}

CASO CLÍNICO COMENTADO

Na chegada à emergência, o paciente apresentou taquipneia, sinais de hiperinsuflação e hipoxemia (saturação periférica de oxigênio em ar ambiente de 88%). Verificaram-se alguns sibilos expiratórios bilaterais na ausculta pulmonar. A radiografia de tórax não evidenciou pneumonia ou pneumotórax. Foi iniciado manejo para exacerbação da DPOC com antibiótico, corticosteroide oral, broncodilatadores e oxigênio por cateter nasal a 1 L/minuto.

REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2000;343(4):269-80.

2. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2003;362(9389):1053-61.

3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(6):532-55.

4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol. 2004;30(Supl 5):S1-S42.

5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Revisão de alguns aspectos de epidemiologia e tratamento da doença estável [Internet]. Brasília: SBPT; 2006 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/Consenso_DPOC_SBPT_2006.pdf.

6. Menezes AMB, organizadora. PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar. Montevideo: Associação Latino-Americana de Tórax; 2006.

TABELA 102.4 Índice BODE				
	0	1	2	3
VEF ₁ (% previsto)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distância caminhada em 6 minutos (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Escala de dispnea MMRC	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

TABELA 102.5 Escala de dispnea MMRC	
Grau	Descrição
0	Não há problemas de falta de ar exceto com exercício intenso
1	Falta de ar ao caminhar apressadamente no plano ou ao subir ladeira “leve”
2	Caminhada mais lenta do que de pessoas da mesma idade no plano devido a falta de ar ou necessidade de parar para respirar ao caminhar em seu próprio ritmo no plano
3	Necessidade de parar para respirar após caminhar cerca de 100 m ou após andar poucos minutos no plano
4	Muita falta de ar para sair de casa, ou falta de ar quando ao tirar ou vestir a roupa

7. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23(6):932-46.

8. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(26):2689-97.

9. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2002;346(13):988-93.

10. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106(2):196-204.

11. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Arch Intern Med. 2002;162(22):2527-36.

12. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):591-7.

Pneumonia e abscesso pulmonar

Denise Rossato Silva
Marli Maria Knorst

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 24 anos, procurou a emergência relatando dor ventilatório-dependente na face posterior, na base do hemitórax direito, e também tosse, com expectoração purulenta (esverdeada), febre e calafrios que iniciaram há 12 horas. Ela afirma não apresentar sintomas ou diagnósticos respiratórios prévios. Não há outros achados na revisão dos sistemas. Ao realizar exame físico, a paciente encontra-se lúcida, orientada e coerente, com temperatura axilar de 38,7°C, frequência respiratória de 20 rpm, frequência cardíaca de 94 bpm, pressão arterial de 110/70 mmHg e saturação de oxigênio de 96%. No aparelho cardiovascular, verificam-se ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. No aparelho respiratório, há redução da expansibilidade do hemitórax direito. Observam-se também frêmito toracovocal (FTV) aumentado, macicez à percussão, estertores crepitantes e sopro tubário no terço inferior, face posterior do hemitórax direito. Identifica-se murmúrio vesicular presente bilateralmente nas demais áreas de ausculta. Não ocorrem alterações no abdome. Não há baqueteamento digital. São solicitados hemograma e radiografia de tórax.

PNEUMONIA

■ Definição

A pneumonia é definida como uma doença inflamatória aguda de causa infecciosa (bactérias, fungos, vírus) que afeta os espaços aéreos. A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é aquela adquirida fora do ambiente hospitalar ou desenvolvida nas primeiras 48 horas após a internação. Já a pneumonia adquirida no hospital (PAH) manifesta-se após 48 horas da admissão hospitalar. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) ocorre em indivíduos em uso de ventilação mecânica há mais de 48 horas. A pneumonia relacionada aos cuidados de saúde apresenta-se em residentes de asilos ou casas de saúde, pacientes que receberam antibiótico intravenoso

(IV) ou quimioterapia nos últimos 30 dias, pacientes em terapia renal substitutiva e internados por dois ou mais dias nos últimos 90 dias.^{1,2}

■ Epidemiologia

Em 2008, ocorreram 720 mil internações por pneumonia no Brasil. A taxa de mortalidade entre os pacientes internados varia de 12 a 30%, dependendo da existência ou não de comorbidades. Essa taxa está diminuindo, enquanto a de mortalidade hospitalar evidencia um aumento, o que pode refletir a internação de casos mais graves e o envelhecimento da população. A PAH apresenta uma incidência de 5 a 10 casos a cada 1.000 internações e representa de 10 a 15% das infecções nosocomiais.^{1,2}

■ Etiologia

Os patógenos mais comuns em casos de PAC estão listados no Quadro 103.1. Em pacientes com PAH, as bactérias mais frequentes são os bacilos gram-negativos e o *Staphylococcus aureus*. A infecção é polimicrobiana em 30 a 70% dos casos de PAH.^{1,2} Nas Figuras 103.1 e 103.2, há os cocos gram-positivos em cadeias curtas (*Streptococcus pneumoniae*) e o cocos gram-positivos em aglomerados (*Staphylococcus* sp.) respectivamente.

■ Patogênese

A maioria das pneumonias ocorre por aspiração de material da orofaringe. A infecção suplanta as barreiras do hospedeiro dependendo da imunidade do indivíduo, da virulência do microorganismo e da quantidade inoculada. Na PAH, os pacientes aspiram secreções da orofaringe após a colonização das vias aéreas superiores ou do estômago pelos agentes etiológicos. Cerca de 45% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva são colonizados nas primeiras 72 horas de internação.

■ Sinais e sintomas

Clinicamente a pneumonia caracteriza-se pela existência de sintomas de doença aguda do trato respiratório inferior (tosse, com ou sem expectoração, dispneia, dor torácica), achados sistêmicos (fadiga, febre, cefaleia, sudorese, mialgias) e achados focais no exame físico do tórax (roncos, crepitações, etc.). Menos de 30% dos pacientes apresentam sinais clínicos compatíveis com consolidação pneumônica.^{1,2}

QUADRO 103.1 Patógenos mais comuns em casos de PAC

Pacientes ambulatoriais	Internados (enfermaria)	Internados (UTI)
<i>S. pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> Bacilos gram-negativos
Vírus respiratórios <i>Haemophilus influenzae</i>	Vírus respiratórios <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> sp.	<i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> sp. <i>S. aureus</i>

■ Diagnóstico

O diagnóstico da PAC é realizado com base no quadro clínico, devendo ser confirmado pela radiografia de tórax (Figs. 103.3 e 103.4). Indica-se a realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax apenas se houver dúvida diagnóstica e suspeita de complicações, como derrame pleural loculado (Fig. 103.5). A identificação etiológica da pneumonia é desnecessária em pacientes ambulatoriais, devendo ser iniciado o tratamento empiricamente. Nos casos de PAC grave, deve-se tentar o diagnóstico etiológico, visto que se associa a menor mortalidade. Pode-se realizar hemoculturas, exame do escarro, aspirado traqueal e lavado broncoalveolar para obtenção do agente etiológico. Testes sorológicos não devem ser utilizados rotineiramente. A pesquisa de antígeno urinário para *S. pneumoniae* deve ser efetuada em pacientes com PAC grave, e a pesquisa do antígeno urinário para *Legionella pneumophila* é indicada para pacientes que não respondem ao tratamento.^{1,2}



FIGURA 103.1 Cocos gram-positivos em cadeias curtas (*Streptococcus pneumoniae*) (seta). Foto: Valério Rodrigues Aquino.



FIGURA 103.2 Cocos gram-positivos em aglomerados (*Staphylococcus* sp.) (seta). Foto: Valério Rodrigues Aquino.

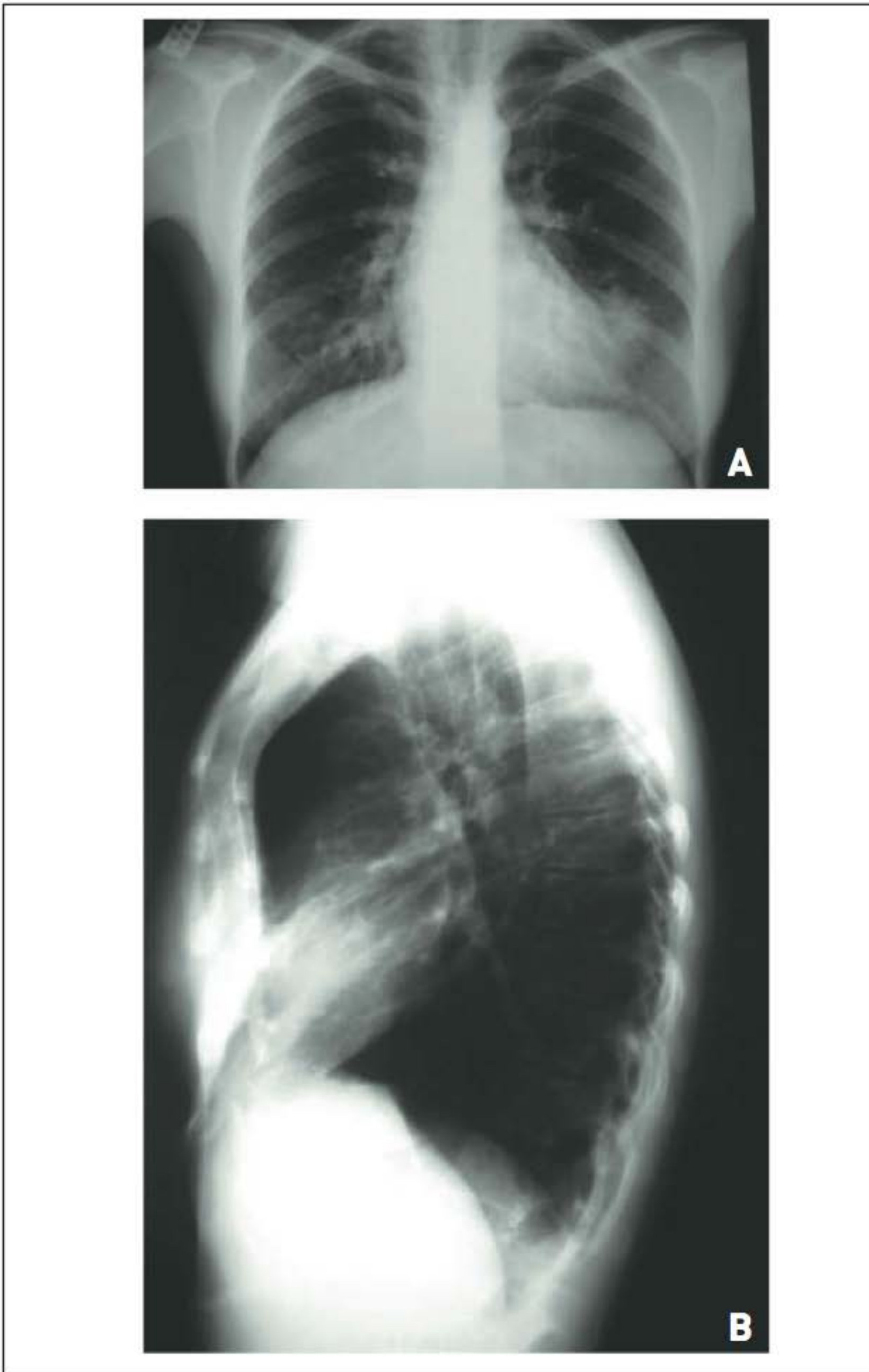


FIGURA 103.3
Radiografia de tórax com foco de consolidação na língua.



FIGURA 103.4
Radiografia de tórax evidenciando infiltrado com componente consolidativo que predomina no lobo inferior direito de paciente com pneumonia por *Legionella*.

Estabelece-se o diagnóstico de PAH com base no aparecimento de infiltrado pulmonar novo ou progressivo à radiografia do tórax, associado a sinais e alterações



FIGURA 103.5
Tomografia de tórax evidenciando consolidação pneumônica com presença de broncograma aéreo.

laboratoriais, como febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), leucocitose ($> 10.000/\text{mm}^3$) ou leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$), e secreção traqueal purulenta. O escore clínico de infecção pulmonar (*Clinical Pulmonary Infection Score* [CPIS]) (Quadro 103.2), no momento da suspeita diagnóstica, superior a seis está associado a uma alta probabilidade de PAVM, com sensibilidade e especificidade de 93% e 100% respectivamente.^{3,4}

As alterações radiológicas em casos de PAH apresentam valor limitado para o diagnóstico, porque podem ocorrer em outras situações clínicas. O diagnóstico

QUADRO 103.2 Escore clínico de infecção pulmonar
(*Clinical Pulmonary Infection Score* [CPIS])

Temperatura (em $^{\circ}\text{C}$)

- $\geq 36,5$ e $\leq 38,4$ = 0 ponto
- $\geq 38,5$ e $\leq 38,9$ = 1 ponto
- $\geq 39,0$ ou $\leq 36,0$ = 2 pontos

Leucometria sanguínea (por mm^3)

- ≥ 4.000 e ≤ 11.000 = 0 ponto
- < 4.000 ou > 11.000 = 1 ponto + bastões ≥ 500 = + 1 ponto

Secreção traqueal (0–4+, cada aspiração, total/dia)

- $< 14+$ = 0 ponto
- $\geq 14+$ = 1 ponto + secreção purulenta = + 1 ponto

Índice de oxigenação: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg

- > 240 ou SDRA = 0 ponto
- ≤ 240 e ausência de SDRA = 2 pontos

Radiografia do tórax

- Sem infiltrado = 0 ponto
- Infiltrado difuso = 1 ponto
- Infiltrado localizado = 2 pontos

Cultura semiquantitativa do aspirado traqueal (0 – 1 – 2 ou 3+)

- Cultura de bactéria patogênica $\leq 1+$ ou sem crescimento = 0 ponto
- Cultura de bactéria patogênica $> 1+$ = 1 ponto + mesma bactéria identificada ao gram $> 1+$ = + 1 ponto

SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo.

microbiológico pode ser realizado por meio de lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, escovado protegido não broncoscópico e minilavado broncoalveolar.^{1,2}

■ Tratamento

Nos pacientes com PAC, deve-se avaliar a gravidade da doença, o que auxilia a decisão do local de tratamento. Os escores de gravidade mais utilizados para esse fim são o índice de gravidade de pneumonia (*pneumonia severity index* [PSI]) (Fig. 103.6, Tabs. 103.1 e 103.2) e o escore da British Thoracic Society, o CURB-65 (um acrônimo em inglês de cada fator de risco medido) (Fig. 103.7).^{5,6}

O CURB-65 é um acrônimo para:

- **Confusão:** classificação menor do que 8 segundos no escore do teste mental abreviado.
- **Ureia:** níveis superiores a 50 mg/dL.
- **Respiração:** frequência respiratória maior do que 30 rpm.
- **Pressão sanguínea (*Blood pressure*):** sistólica menor do que 90 mmHg ou diastólica menor do que 60 mmHg.
- **Idade maior que 65 anos.**

O escore da escala CURB-65 varia de 0 a 5. A verificação de cada uma das situações anteriores corresponde a 1 ponto.⁷

Em pacientes internados, os critérios de risco para PAC grave mais utilizados são os de Ewing (Quadro 103.3).

Para os pacientes com PAC tratados ambulatorialmente, pode-se utilizar macrolídeo nos previamente hígidos e quinolona ou macrolídeo e betalactâmico nos pacientes com doenças associadas ou que usaram antibióticos nos últimos três meses. Para os pacientes com PAC internados em enfermaria, opta-se por quinolona ou macrolídeo associado a betalactâmico. Nos pacientes com PAC admitidos em UTI, sem risco de *Pseudomonas* sp., o regime de escolha deve ser um betalactâmico e uma quinolona ou um macrolídeo. Já naqueles com risco de *Pseudomonas* sp., deve-se administrar um betalactâmico associado a uma quinolona antipseudomonas.^{1,7,8}

Os pacientes com PAC podem ser efetivamente tratados por um período igual ou inferior a sete dias. Níveis elevados de proteína C-reativa após três a quatro dias de tratamento e uma redução inferior a 50% do valor inicial sugerem pior prognóstico ou surgimento de complicações. A procalcitonina é um marcador melhor de gravidade do que a proteína C-reativa, a IL-6 e o lactato (1,8,9). A progressão radiológica pode ocorrer, mas se houver melhora clínica, não há necessidade de alteração no regime terapêutico. A resolução radiológica ocorre após a melhora clínica em duas semanas, em 50% dos casos, e em seis semanas, em dois terços dos casos. Idosos, imunossuprimidos, alcoolistas, portadores de DPOC e diabetes e

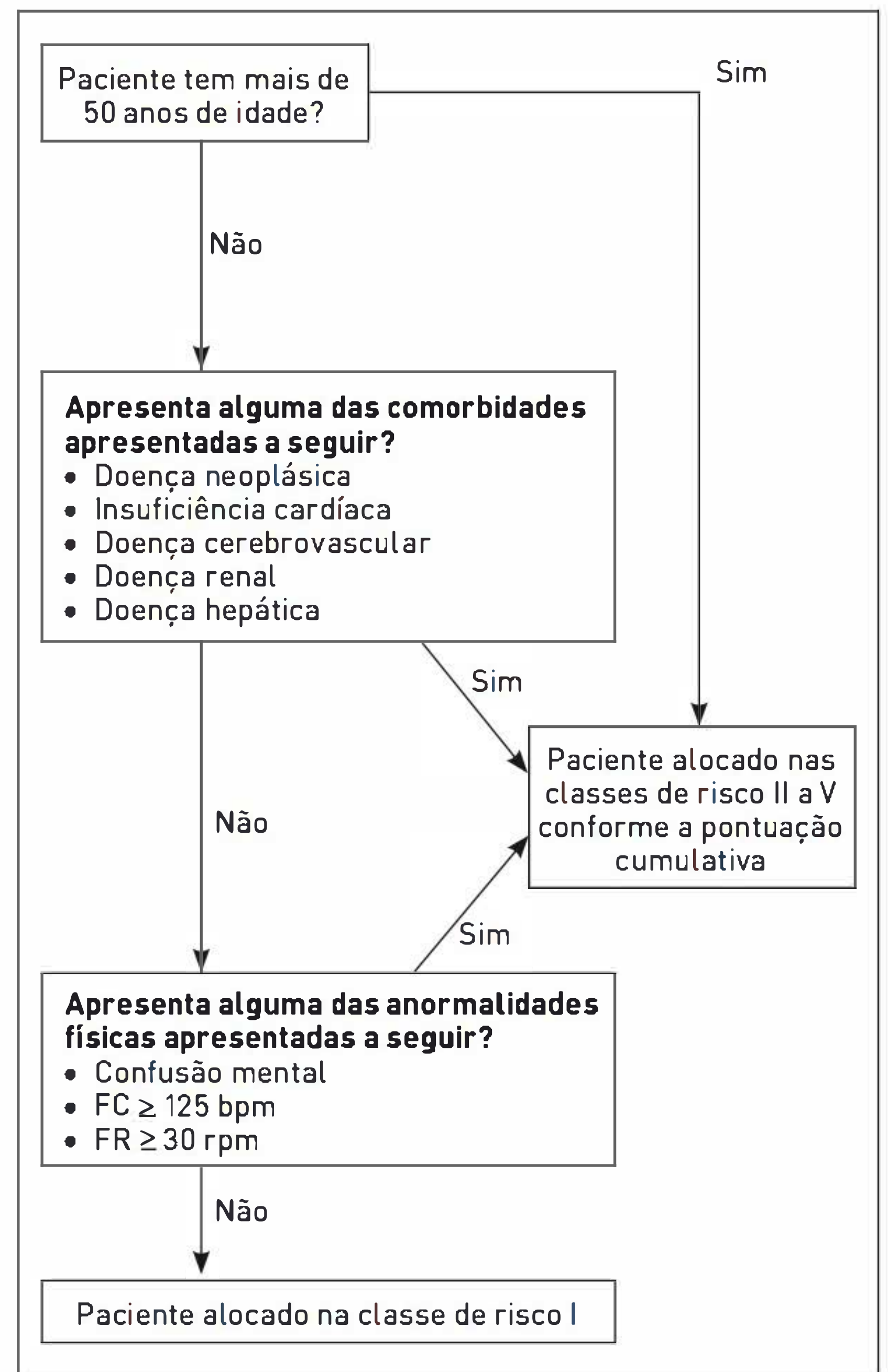


FIGURA 103.6

Índice de gravidade de pneumonia (*pneumonia severity index* [PSI]).

FC, frequência cardíaca; FR, frequência respiratória.

indivíduos com pneumonia multilobar ou pneumonia por *Legionella* apresentam resolução mais lenta.⁹

Em casos de PAH, a escolha terapêutica inicial também deve ser empírica, com base nos patógenos mais frequentemente encontrados. Ainda é importante considerar o padrão local de resistência. Na Tabela 103.3, constam os principais esquemas antibióticos utilizados.^{2,8,10}

ABSCSSO PULMONAR

■ Definição

O abscesso pulmonar é a necrose do parênquima pulmonar causada por infecção microbiana. Pode apresentar-se de forma aguda (sintomas há menos de um mês) ou crônica (sintomas há mais de um mês) e primária (em pacientes previamente saudáveis ou naqueles com predisposição

TABELA 103.1 Pontuação cumulativa do índice de gravidade de pneumonia (*pneumonia severity index* [PSI])

	Pontos
Sexo masculino	Idade
Sexo feminino	Idade – 10
Reside em abrigo	+10
Doença neoplásica	+30
Doença hepática	+20
Insuficiência cardíaca	+10
Doença cerebrovascular	+10
Doença renal	+10
Confusão mental	+20
FR ≥ 30 cpm	+20
PAS ≥ 90 mmHg	+20
Temperatura < 35°C ou ≥ 40°C	+15
FC ≥ 125 bpm	+10
pH < 7,35	+30
Ureia ≥ 70 mg%	+20
Sódio < 130 mEq/L	+20
Glicose > 250 mg%	+10
Hematócrito < 30%	+10
PaO ₂ < 60 mmHg ou SaO ₂ < 90%	+10
Derrame pleural	+10
Total de pontos obtidos	

FR, frequência respiratória; PAS, pressão arterial sistólica; FC, frequência cardíaca; PaO₂, pressão arterial de oxigênio; SaO₂, saturação arterial de oxigênio.

TABELA 103.2 Estratificação dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade por classes de risco de acordo com o índice de gravidade de pneumonia (*pneumonia severity index* [PSI])

Classe	Pontos	Mortalidade (%)	Local sugerido de tratamento
I	-	0,1	Ambulatório
II	≤ 70	0,6	Ambulatório
III	71-90	2,8	Ambulatório ou internação breve
IV	91-130	8,2	Internação
V	> 130	29,2	Internação

Fonte: Fine e colaboradores.⁵

para aspiração) ou secundária (associados a carcinoma broncogênico, infecção por HIV ou transplante).^{3,4}

Epidemiologia

Idade, tabagismo, alcoolismo e imunossupressão são fatores de risco independentes para a PAC. Para a PAH, os fatores de risco são idade de mais de 70 anos, doença pulmonar crônica, aspiração pulmonar, entubação orotraqueal, depressão do sensorio e pós-operatórios de cirurgias torácica ou abdominal.^{3,4}

Etiologia

Os principais microrganismos causadores de abscesso pulmonar são as bactérias, especialmente as anaeróbias, que compõem a flora predominante na orofaringe. As mais comuns são *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides* spp. e *Fusobacterium* spp. Outras bactérias podem estar

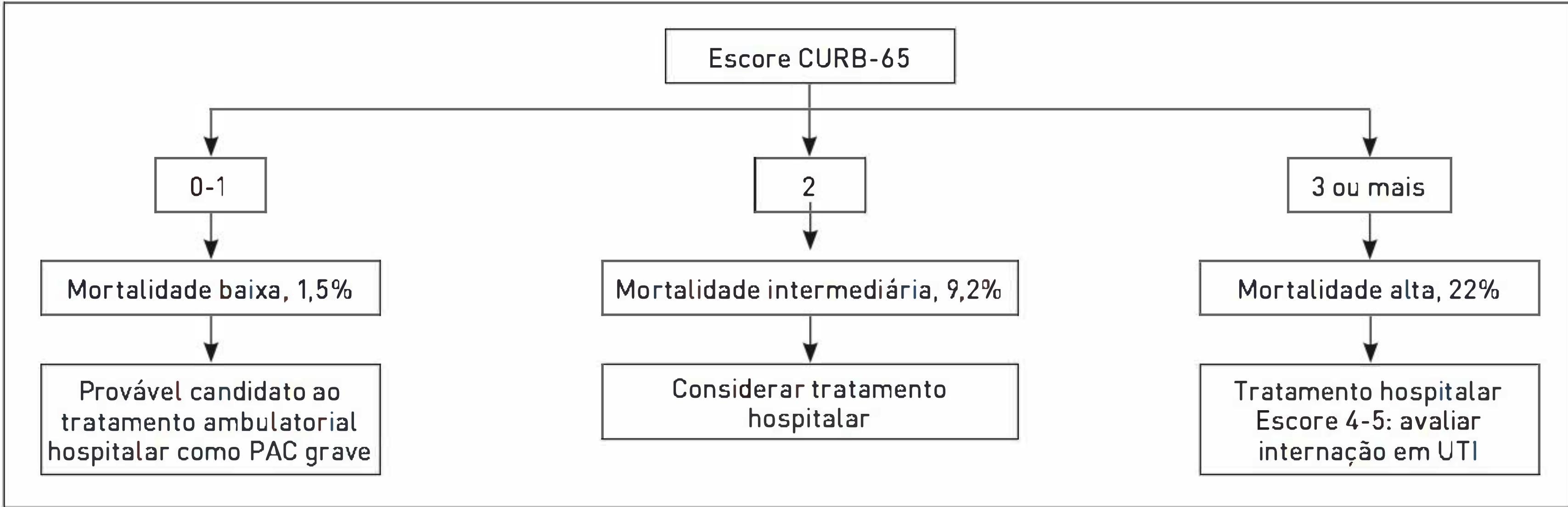


FIGURA 103.7 Escore de gravidade da pneumonia adquirida na comunidade da British Thoracic Society (CURB-65). Fonte: British Thoracic Society.

QUADRO 103.3 Critérios para avaliação de pneumonia adquirida na comunidade grave (critérios de Ewing)

Critérios menores – pelo menos 2 critérios

- PaO₂/FiO₂ < 250
- Radiografia de tórax com envolvimento de mais de 2 lobos
- PAS < 90 mmHg

Critérios maiores – pelo menos 1 critério

- Necessidade de ventilação mecânica
- Choque séptico

PaO₂, pressão arterial de oxigênio; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PAS, pressão arterial sistólica.

associadas ao abscesso pulmonar, mas com muito menos frequência. Em indivíduos imunocomprometidos, *Rhodococcus equi*, *Nocardia* spp., *Mycobacterium* spp. e *Aspergillus* spp. podem causar abscesso.^{3,4,11}

Patogênese

A maioria dos abscessos pulmonares origina-se como uma complicação de pneumonia aspirativa e são causados por anaeróbios geralmente existentes na orofaringe. Os indivíduos em geral aspiram conteúdo da orofaringe durante o sono, mas o sistema mucociliar e a tosse são capazes de eliminar esse material. Entretanto, em algumas situações, como alcoolismo, disfagia, uso de drogas e anestesia geral, esses mecanismos de defesa estão reduzidos. Além disso, grande parte dos pacientes apresenta saúde bucal precária, especialmente doença periodontal. A infecção inicia quando o *clearance* das bactérias não é realizado,

devido às condições do paciente, ou quando a quantidade inoculada é grande. Também são importantes a virulência do microrganismo e o sistema imune do indivíduo. Inicialmente ocorre uma pneumonite, que progride, em 7 a 14 dias, para necrose, resultando na formação do abscesso. Em 10 a 20% dos casos de abscesso, o material necrótico é drenado pelas fissuras interlobares para o espaço pleural, formando o empiema.^{3,4}

Sinais e sintomas

A maioria dos pacientes com abscesso pulmonar apresenta sintomas indolentes que progridem durante um período de semanas a meses. Os principais sintomas são febre, tosse, expectoração, dor pleurítica, sudorese noturna, emagrecimento e anemia. Um sintoma típico do abscesso pulmonar é a vômitica, eliminação de grande quantidade de material purulento, geralmente de odor pútrido. Ao realizar exame físico, podem ser verificados achados de doença periodontal e estigmas de doenças associadas a comprometimento da consciência e risco aumentado de aspiração. Nos pacientes com abscesso crônico, pode manifestar-se hipocratismo digital.^{3,4}

Diagnóstico

O principal exame para o diagnóstico do abscesso pulmonar é a radiografia de tórax, que evidencia lesão cavitária com conteúdo líquido em locais de drenagem aspirativa, como segmentos superiores dos lobos inferiores ou segmentos posteriores dos lobos superiores, mais frequentemente no pulmão direito (Fig. 103.8).

TABELA 103.3 Esquemas de tratamento empírico para pacientes com pneumonia adquirida no hospital

Risco	Patógenos prováveis	Antibióticos
Baixo <ul style="list-style-type: none">< 5 dias no hospitalSem uso de ATB nos últimos 15 diasSem outros fatores de risco	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S.aureus</i> sensível à oxacilina, Enterobactérias sensíveis (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> sp., <i>Serratia marcescens</i>)	<ul style="list-style-type: none">Betalactâmico associado a inibidor de betalactamases não antipseudomonasFluoroquinolonasCefalosporina de terceira geração não antipseudomonas
Alto <ul style="list-style-type: none">5 dias no hospitalCom uso de ATB nos últimos 15 diasOutros fatores risco: neurocirurgia, uso de corticoide, VM prolongada, SDRA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> sp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , enterobactérias multirresistentes, <i>S. aureus</i> oxacilina-resistente	<p><i>Drogas antipseudomonas:</i></p> <ul style="list-style-type: none">Betalactâmicos associados a inibidores de betalactamasesCefalosporinas de quarta geraçãoCarbapenêmicosQuinolonaAminoglicosídeosMonobactâmicos <p><i>Drogas antiestafilocócicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none">GlicopeptídeosOxazolidinonasEstreptograminas

ATB, antibiótico; VM, ventilação mecânica; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo.

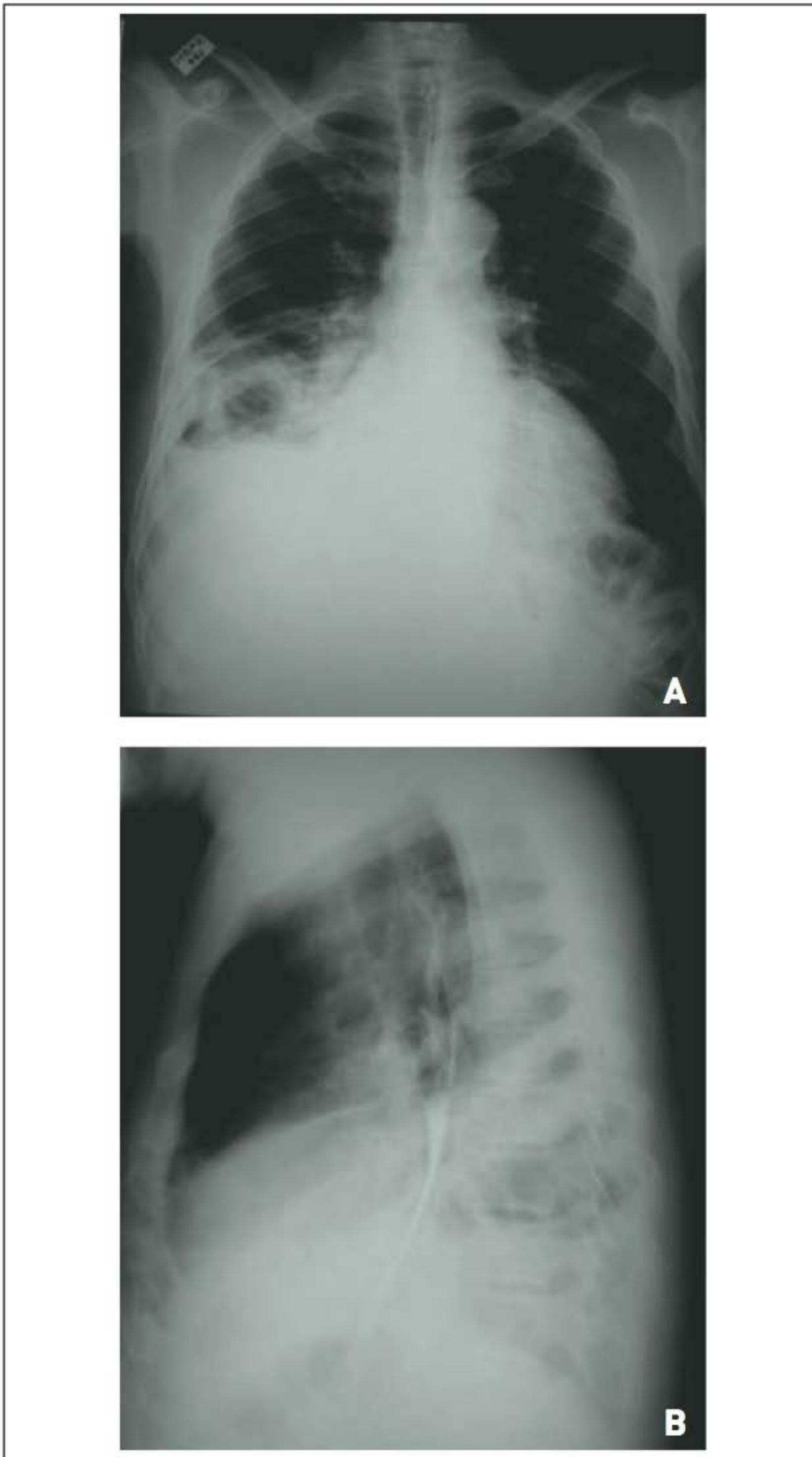


FIGURA 103.8

Radiografia de tórax com abscesso pulmonar em segmento basal posterior direito.

A TC de tórax pode ser utilizada nas fases iniciais e na diferenciação entre lesão parenquimatosa e coleção pleural (Fig. 103.9). É difícil isolar as bactérias anaeróbicas em cultura, tornando esse exame de pouca utilidade na prática. Devem-se descartar outras etiologias (Quadro 103.4), como tuberculose, micoses e neoplasia, por meio de pesquisa de BAAR, fungos e células neoplásicas no escarro. Se houver envolvimento pleural, é necessário enviar para análise o líquido pleural (cultura para anaeróbios, além dos exames de rotina). Pode-se indicar broncoscopia nas apresentações atípicas, a fim de excluir outras causas, como neoplasias e aspiração de corpo estranho, e também nos casos em que o paciente não respondeu ao tratamento e há a necessidade de coletar secreções para exame a fim de definir o diagnóstico.^{3,4}

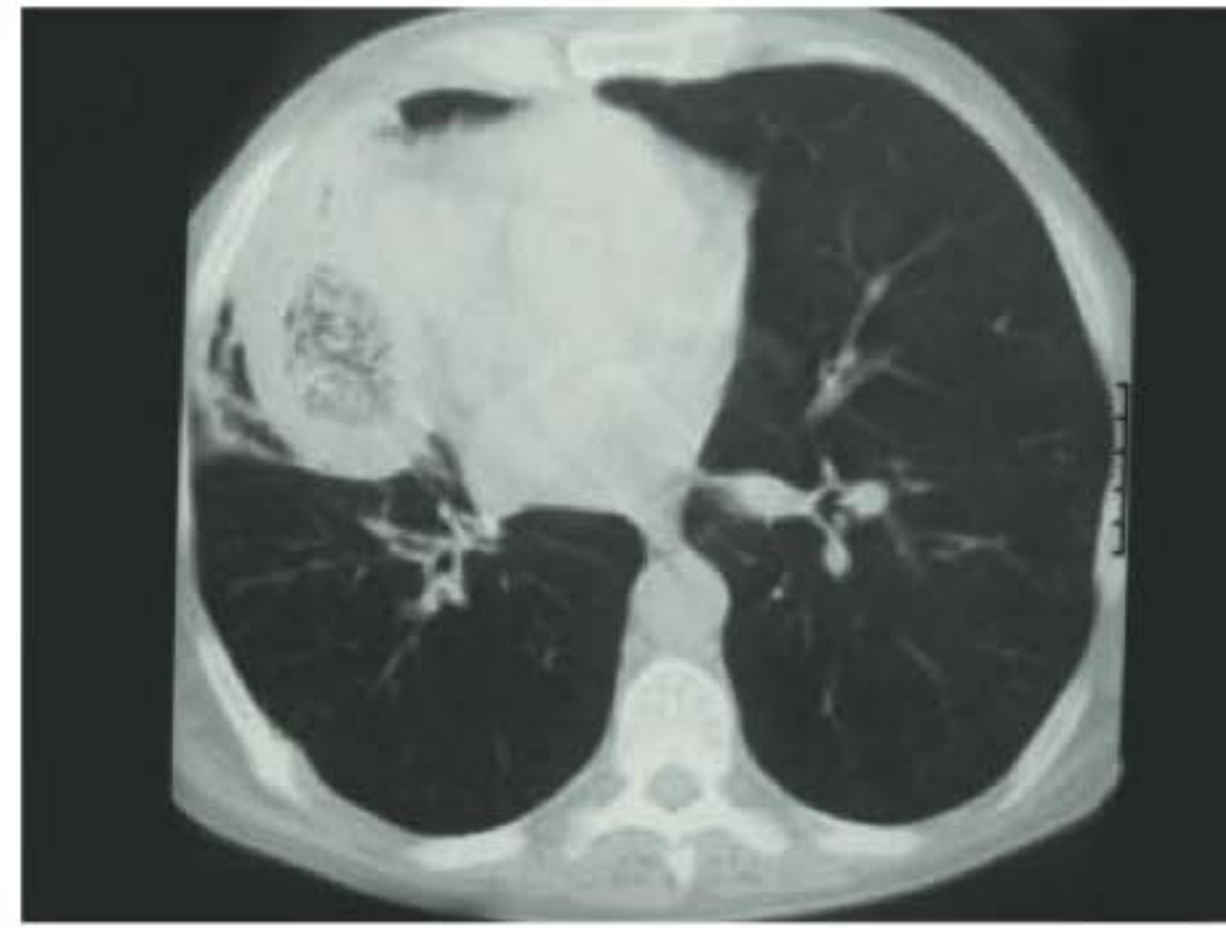


FIGURA 103.9

Tomografia de tórax com abscesso pulmonar no lobo médio.

QUADRO 103.4 Diagnóstico diferencial de lesões cavitárias pulmonares

Doenças infecciosas

- Bactérias anaeróbicas
- Outras bactérias: *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Nocardia*, *Actinomyces*
- Micobactérias: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*
- Fungos: *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Pneumocystis jiroveci*

Doenças não infecciosas

- Embolia com infarto pulmonar
- Vasculite
- Neoplasia
- Sequestro pulmonar
- Cistos ou bolhas com nível líquido
- Bronquiectasias
- Empiema com nível líquido

Tratamento

O tratamento padrão do abscesso pulmonar é realizado com clindamicina, 600 mg, IV, a cada 8 horas, seguido por 150 a 300 mg, VO, quatro vezes por dia. Outros antibióticos comumente administrados são amoxicilina associada a clavulanato, ampicilina em combinação com sulbactam, cefalosporinas e fluoroquinolonas. A fisioterapia pulmonar também é parte importante do tratamento. Questiona-se sobre a duração do tratamento, mas essa não deve ser menor que quatro semanas. O tratamento cirúrgico pode ser necessário quando não há resposta ao tratamento e quando ocorre suspeita de neoplasia ou hemorragia. Pode-se tentar também a drenagem percutânea guiada por TC ou ultrassonografia. Os fatores preditores para resposta lenta ou ausência de resposta ao tratamento são obstrução brônquica, abscesso com mais de 6 cm de diâmetro e abscessos causados por organismos resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*. Se a febre durar mais do que 7 a 10 dias após o início do tratamento, deve-se suspeitar de resposta lenta ao tratamento ou alguma causa alternativa para o abscesso, como corpo estranho, neoplasias,

infecções por micobactérias, etc. Caso não haja melhora radiológica com o tratamento, não se deve interpretar isso como inexistência de resposta, visto que pode haver até piora radiológica inicial mesmo em pacientes com melhora clínica. Pacientes com abscesso primário apresentam taxas de cura de até 95%. Já a taxa de mortalidade de pacientes imunocomprometidos e daqueles com neoplasia pode ser de até 75%.^{3,4}

CASO CLÍNICO COMENTADO

O hemograma da paciente evidenciou leucocitose com desvio à esquerda; já a radiografia de tórax, consolidação de padrão lobar no lobo inferior direito, com broncograma aéreo. Como o escore de gravidade da PAC (CURB-65) foi baixo, optou-se por tratamento ambulatorial. A paciente recebeu antibioticoterapia oral durante sete dias, sendo recomendado controle ambulatorial em 48 horas.

REFERÊNCIAS

1. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica 2007. *J Bras Pneumol*. 2007;33 Suppl 1:S1-30.
3. Fishmann JA. Aspiration, empyema, lung abscesses and anaerobic infections. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2141-60.
4. Bartlett JG. Lung abscess. [Internet]. Waltham: UpToDate; 2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/lung-abscess>.
5. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-50.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 update. [Internet] London: BTS; 2004 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Clinical%20Information/Pneumonia/Guidelines/MACAPrevisedApr04.pdf>.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-72.
8. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management. *BMJ*. 2006;332(7549):1077-9.
9. Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):630-5.
10. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines of the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
11. Bartlett JG. The role of anaerobic bacteria in lung abscess. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):923-5.

Apneia do sono

Ângela Beatriz John
Simone Fagundes

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 48 anos, casado, tabagista, que exerce a profissão de caminhoneiro, apresenta hipertensão arterial sistêmica não controlada, pré-diabetes e obesidade. A esposa relata história de sono agitado, ronco alto e contínuo e apneias observadas durante o sono que pioram em decúbito dorsal nos últimos 10 anos. Os sintomas se intensificaram há dois anos após ganho ponderal de aproximadamente 12 kg. O paciente relata sensação de sono não reparador com sonolência diurna excessiva (SDE), já tendo, inclusive, história de acidente automobilístico por cochilar ao volante.

Ao realizar exame físico, apresenta pressão arterial de 160/98 mmHg, índice de massa corporal (IMC) de 35,2 kg/m², circunferência cervical de 44 cm, cavidade oral com classificação de Mallampati modificado IV, tonsilas grau II, úvula alongada e hiperemiada. Nas ausculta cardíaca e pulmonar e no exame abdominal, não são verificadas alterações relevantes. A aplicação da escala de sonolência de Epworth (ESS) evidencia 18/24 pontos (indicativa de sonolência: acima de 10 pontos). Não são observadas alterações no raio X de tórax e na espirometria. A partir do ecocardiograma Doppler e fluxo a cores transtorácico, constata-se achados sugestivos de cardiopatia hipertensiva. Os exames de laboratório possibilitam a verificação de glicemia limítrofe, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. As provas de função da tireoide estão dentro dos limites da normalidade. O paciente é avaliado no ambulatório especializado em transtornos respiratórios durante o sono (TRDS) e indica-se a realização de polissonografia (PSG) de noite inteira para diagnóstico.

DEFINIÇÃO

A síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), ou simplesmente apneia obstrutiva do sono (AOS), integra os TRDS, que é um grupo heterogêneo de síndromes clínicas caracterizadas pela ocorrência de episódios recorrentes de interrupção (completas ou parciais) do fluxo aéreo durante o sono. A obstrução é definida por redução (hipopneias) ou cessação completa do fluxo aéreo (apneias) apesar da manutenção do esforço ventilatório (eventos obstrutivos). Constituem ainda os TRDS as síndromes de apneia central e as que cursam com hipoventilação alveolar (Quadro 104.1).^{1,2}

A ocorrência apenas de ronco durante o sono, que é a passagem do fluxo aéreo turbulento por área estreitada da via aérea superior (VAS), ou seja, obstrução parcial, sem os demais achados, provavelmente corresponda ao denominado ronco primário.^{1,2}

O despertar relacionado ao esforço respiratório (*respiratory effort-related arousal* [RERA]) é caracterizado por uma sequência de respirações (com duração de, pelo menos, 10 segundos) em que há esforço respiratório crescente, resultando em um despertar com consequente fragmentação do sono que não corresponde a critérios para apneia ou hipopneia. Idealmente, o esforço respiratório deve ser medido pela pressão esofágica.^{1,2} Acredita-se que essa

QUADRO 104.1 Características que definem a apneia obstrutiva do sono

- Ronco
- Apneias observadas
- Despertares por episódios de sufocação ou engasgos
- Sonolência diurna (com pelo menos mais um dos critérios citados a seguir) e
- Polissonografia que identifique a ocorrência de cinco ou mais eventos obstrutivos/hora de sono **ou**
- Quinze ou mais eventos obstrutivos/hora de sono na ausência de sintomas

Os sintomas mencionados não podem ser explicados por nenhum outro problema relacionado ao sono, nem por outras doenças, uso de medicações ou de substâncias ilícitas.

Fonte: American Academy of Sleep Medicine¹ e Kriegen e Colaboradores.²

QUADRO 104.2 Fatores de risco para apneia obstrutiva do sono

- Ronco
- Idade > 40 anos
- Sexo masculino
- Obesidade
- Etnia (negros e originários do leste asiático)
- Mulheres em período pós-menopausa
- Uso de substâncias miorrelaxantes (p. ex., álcool e benzodiazepínicos)
- Tabagismo
- Fatores obstrutivos anatômicos (obstrução nasal, hipertrofia de tonsilas e adenoides, macroglossia, alterações no palato)
- Alterações craniofaciais (alterações de maxila e mandíbula, como retrognatia e micrognatia)

Fonte: Malhotra e White.⁵

seja uma sequência evolutiva que possa culminar com a ocorrência de AOS, caso não haja uma intervenção nos fatores de risco para esse transtorno.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

A AOS apresenta elevada prevalência, afetando cerca de 4% dos homens e 2% das mulheres norte-americanas com idade entre 30 e 60 anos.³ Um estudo brasileiro estima uma prevalência de AOS de 32,8% na população adulta de São Paulo.⁴ Acredita-se que a prevalência de AOS esteja em ascensão, tendo em vista o envelhecimento e o aumento da taxa de obesidade da população. A obesidade é o principal fator de risco epidemiológico para AOS e é verificada em quase 70% dos pacientes, sobretudo o acúmulo de tecido adiposo na região cervical e central do corpo. Outros fatores de risco estão listados nos Quadros 104.2 e 104.3.

PATOGÊNESE

A patogênese da AOS é complexa e ainda não foi completamente elucidada. Ela basicamente envolve o desequilíbrio entre os mecanismos que promovem a patência da porção faríngea da via aérea e os que contribuem para o seu colapso, especialmente em adultos. Como a faringe não apresenta sustentação óssea direta e, a cada inspiração, gera-se pressão negativa que tende a colapsar suas estruturas, a permanência de uma via aérea aberta depende da significativa atividade dos cerca de 20 músculos locais. Durante o sono, a ativação neuromuscular é menor, o que acentua a tendência ao colapso inspiratório. Em indivíduos normais, essa tendência não acarreta obstruções significativas. Já nos indivíduos com AOS, fatores anatômicos, como a deposição de gordura local e a retrognatia, contribuem para que o lúmen da via aérea seja significativamente menor, havendo

QUADRO 104.3 Situações de alto risco para AOS

- Obesidade (IMC > 35 kg/m²)
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)
- Fibrilação atrial
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) refratária a tratamento
- Arritmias noturnas
- DM tipo 2
- AVC
- Hipertensão pulmonar
- Motoristas profissionais
- Pré-operatório de cirurgia bariátrica

DM, diabetes melito; AVC, acidente vascular cerebral.

Fonte: Epstein e colaboradores.⁶

mais tendência ao colapso e à obstrução, especialmente nos episódios de sono REM, em que ocorre acentuação da hipotonia muscular (Fig. 104.1).^{5,7,8}

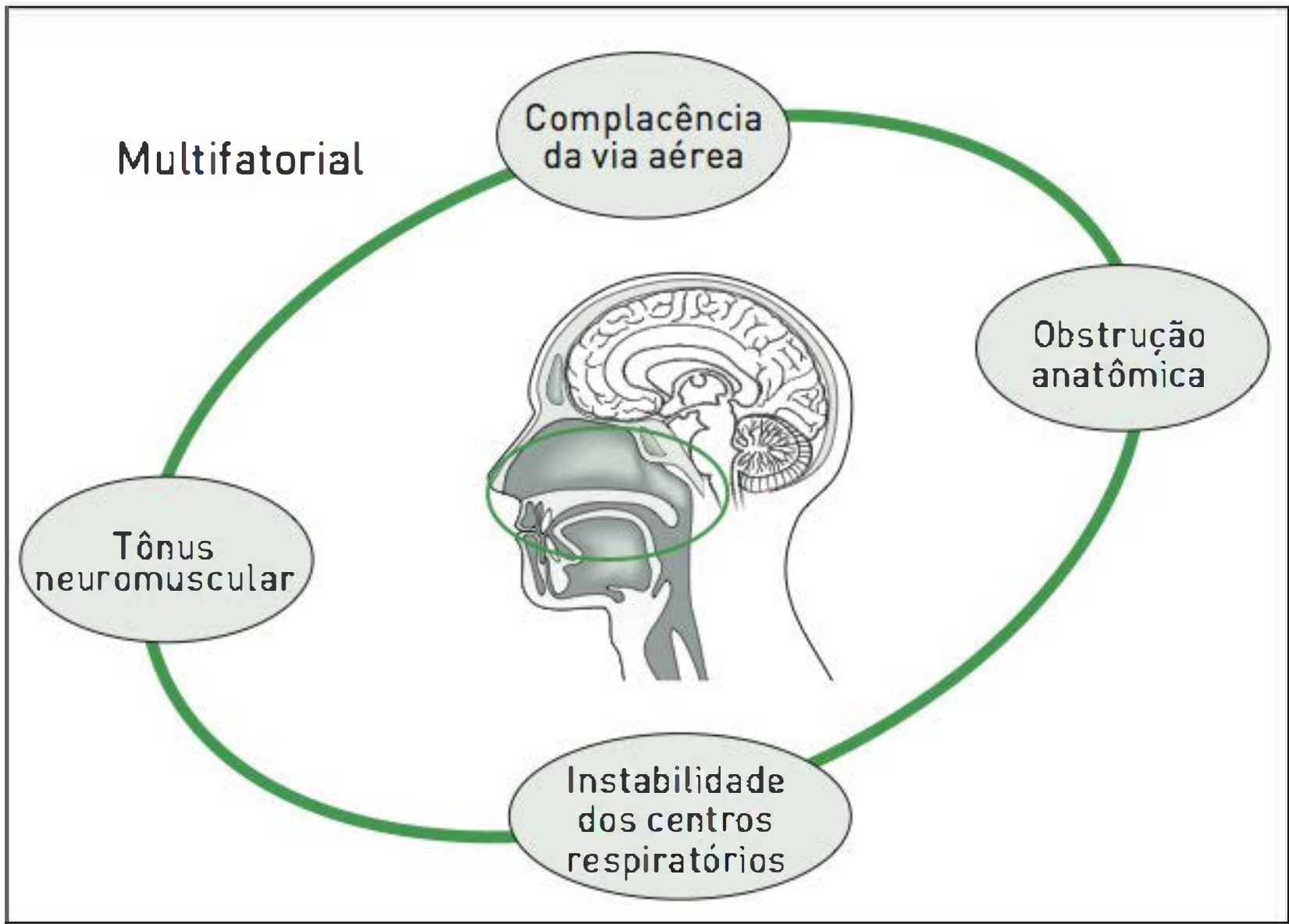


FIGURA 104.1 Patogênese da apneia obstrutiva do sono. Fonte: Eckert e Malhotra.⁷

As evidências de alterações anatômicas em pacientes com AOS provêm principalmente de estudos de imagens realizados em adultos, nos quais foram evidenciados tanto o aumento de tecidos moles adjacentes à faringe quanto as reduções ou anormalidades nas estruturas ósseas craniofaciais. Assim, as mandíbulas de menor extensão, o posicionamento mais inferior do osso hioide e a retroposição maxilar são características mais frequentes em pacientes com AOS, bem como o aumento do palato mole, das paredes laterais da faringe, da língua e da gordura perifaríngea.^{8,9}

No decorrer de cada evento obstrutivo, a atividade da musculatura dilatadora da faringe procura reabrir a via aérea, o que geralmente só é obtido com o despertar ou microdespertar. A ocorrência repetitiva desses eventos ao longo da noite causa fragmentação do sono e alterações significativas da estrutura do sono, justificando as manifestações neurocognitivas da síndrome: SDE, desempenho reduzido em testes neuropsicológicos, pior qualidade de vida e alta prevalência de acidentes automobilísticos. Ainda não se sabe completamente sobre o estímulo exato que provoca cada despertar, mas provavelmente envolva alguma combinação de hipoxia, hipercapnia e do próprio esforço muscular.^{5,7,8}

Os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de doenças cardiovasculares envolvem o aumento do tônus simpático e a liberação de catecolaminas, os quais ocorrem associados aos microdespertares, bem como as alterações hemodinâmicas relacionadas à pressão intratorácica negativa gerada durante tentativas de inspiração contra uma via aérea obstruída. Além disso, apneias prolongadas

em pacientes com baixa reserva respiratória ocasionam hipoxemia de forma aguda, que pode desencadear eventuais eventos isquêmicos ou arritmias cardíacas graves (Fig. 104.2).^{5,7,8}

SINAIS E SINTOMAS

Durante o sono, os sintomas mais comuns são ronco alto e descontínuo, episódios de ressonares, apneias observadas, ronco ressuscitador (após evento obstrutivo), respiração oral, sono descrito como agitado, movimentação brusca do corpo para restabelecer a respiração, sudorese profusa; durante a vigília, SDE, cansaço crônico, cefaleia matinal, modificações da personalidade com redução do desempenho motor e intelectual.^{10,11}

As crianças com transtorno respiratório do sono apresentam mais risco de desenvolver problemas de aprendizado, baixo rendimento escolar e hiperatividade. Algumas séries de casos têm observado redução da taxa de crescimento somático, disfunção ventricular direita e hipertensão arterial sistêmica em crianças com AOS. Outras possíveis consequências da AOS estão listadas no Quadro 104.4.^{10,11}

No diagnóstico diferencial, deve-se considerar algumas situações que podem mimetizar o quadro clínico de TRDS, tais como doença do refluxo gastroesofágico, laringospasmo durante o sono, epilepsia com crises noturnas, asma não controlada e com sintomas noturnos, distúrbios da deglutição e doenças psiquiátricas, como transtorno do pânico⁸.

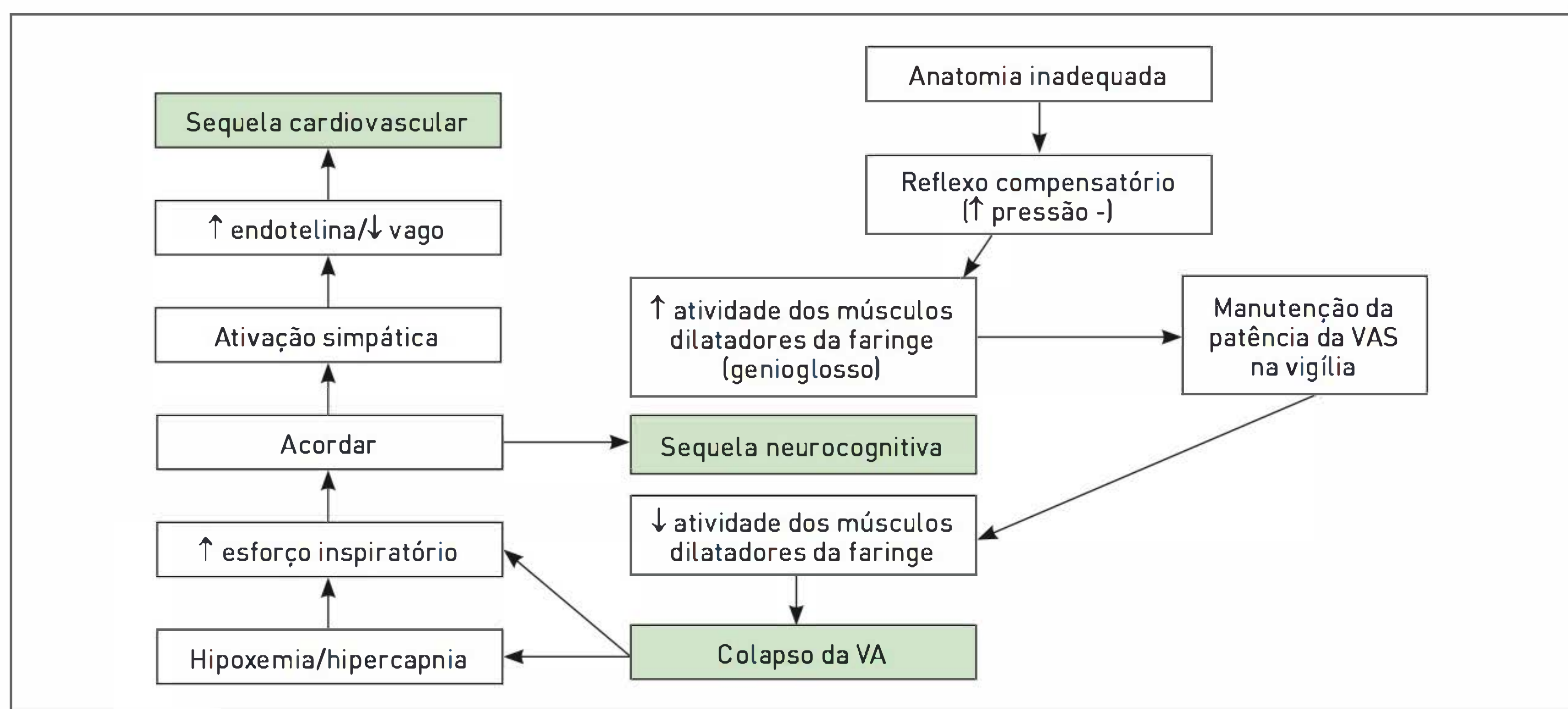


FIGURA 104.2

Representação esquemática da fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono.

VA, via aérea; VAS, via aérea superior.

Fonte: Adaptada de Malhotra e White.⁵

QUADRO 104.4 Potenciais consequências da apneia obstrutiva do sono

Neuropsicológicas SDE, dano à memória e à cognição, ↓ vigilância, ↑ risco acidentes, ansiedade e depressão, cefaleia crônica
Cardiovasculares Hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca direita
Pulmonares Hipoxemia, hipercapnia, hipertensão pulmonar
Endócrinas ↓ níveis de hormônio do crescimento e de testosterona, instabilidade do diabetes melito
Trato gastrointestinal Doença do refluxo gastresofágico
Urológicas Disfunção erétil

Fonte: Adaptado de Loadsman e Hillman.¹⁰

DIAGNÓSTICO

■ Anamnese dirigida do sono

A anamnese geral de rotina de uma consulta médica deve ser complementada com a realização de uma entrevista focada em achados sugestivos de AOS, detalhando hábitos de sono e sintomatologia durante o sono, bem como a sua repercussão diurna, conforme exposto previamente. A presença do(a) companheiro(a) na consulta é desejável.¹¹ A verificação de SDE pode ser realizada por meio da aplicação da escala de sonolência de Epworth, cujo ponto de corte é 10 (Quadro 104.5).¹²

■ Exame físico

No exame físico, deve-se atentar para a medida da pressão arterial, a aferição do peso e da altura, com o cálculo do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$), a medida das circunferências cervical (apresenta correlação com o diagnóstico e a gravidade da AOS) e abdominal, a fim de avaliar a deposição de gordura em região cervical e central. Os pontos de corte da circunferência cervical são 43 cm (em homens) e 38 cm (em mulheres) e os da circunferência abdominal de 95 cm (em homens) e 85 cm (em mulheres). Os valores acima desses são considerados de risco para AOS.^{6,11} A verificação de alterações cranio-faciais e o minucioso exame das estruturas da via aérea superior são essenciais. Na rotina, utiliza-se a classificação de Mallampati modificada: com o paciente sentado, mantendo abertura bucal máxima e língua relaxada no interior da cavidade oral, observa-se a exposição da orofaringe, classificada de I a IV de acordo com o grau de visualização do bordo livre do palato mole em relação à base da língua (Fig. 104.3).¹³

QUADRO 104.5 Escala de sonolência diurna excessiva de Epworth (ESS)

Qual é a chance de você cochilar ou adormecer, em vez de apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha passado por alguma dessas situações recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado conforme a codificação a seguir para responder a cada questão.

0 = nunca cochilaria
1 = pequena probabilidade de cochilar
2 = probabilidade média de cochilar
3 = grande probabilidade de cochilar

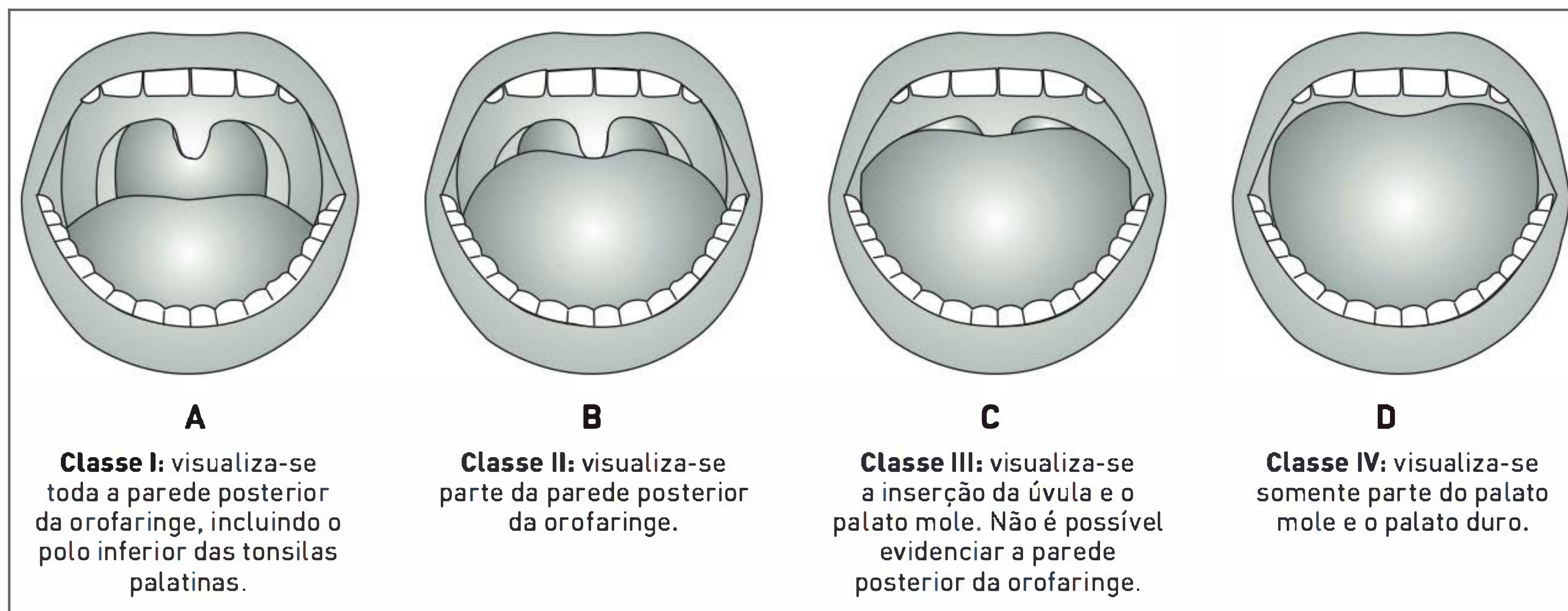
Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo à TV	0	1	2	3
Sentado e quieto em um lugar público (p. ex., teatro ou um encontro)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado e quieto, após o almoço, sem ter ingerido bebida com álcool	0	1	2	3
Em um carro, parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3
Total (0 a 24 pontos)				

Fonte: Bertolazi e colaboradores.¹²

■ Polissonografia

O padrão-ouro para o diagnóstico da AOS é a polissonografia (PSG) de noite inteira, uma vez que a história clínica não é suficiente, muitas vezes, para estabelecer o diagnóstico definitivo e estimar a sua gravidade (Quadro 104.6). Em casos selecionados, em que há alta suspeição clínica de AOS e sem comorbidades cardiopulmonares significativas ou descompensadas, pode-se utilizar o estudo portátil durante o sono que contempla apenas as variáveis cardiorrespiratórias, sendo possível realizá-lo no domicílio do paciente.⁶

A rotina para a realização da PSG, bem como o escore utilizado para a sua interpretação, já estão bem definidos na literatura. A padronização do exame contempla a sua realização durante a noite inteira em laboratório do sono, com o local em condições adequadas de luz e temperatura e mínimo nível de ruído. Deve haver um profissional ca-

**FIGURA 104.3****Classificação de Mallampati.**Fonte: Modificada de Mallampati e colaboradores¹³ e Samssoon e Young.¹⁴**QUADRO 104.6 Indicações para PSG**

- Diagnóstico de AOS
- Paciente com ICC que apresenta tratamento otimizado e sintomas noturnos
- Paciente com HAS não controlada apesar de apresentar tratamento otimizado ou sintomas sugestivos de AOS
- Avaliação pré-operatória de cirurgias para ronco ou apneia
- Avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica
- Titulação de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP/*bilevel*)
- Controle pós-operatório
- Paciente em uso de CPAP com perda/ganho substancial de peso
- Paciente em uso de CPAP com resposta clínica insatisfatória
- Controle de outros tratamentos para AOS (p. ex., aparelho intraoral, cirurgia bariátrica, terapia posicional)
- Doenças neuromusculares
- Outros transtornos do sono (p. ex., narcolepsia, movimento periódico de pernas, etc.)

Fonte: Epstein e colaboradores,⁶ Chesson e colaboradores¹⁵ e Kushida e colaboradores.¹⁶

pacitado (de preferência, um técnico em polissonografia) acompanhando o exame, a fim de garantir a qualidade do registro e possibilitar intervenções durante a PSG, quando necessário. Todos os registros devem ser revisados por um médico com treinamento em medicina do sono. Geralmente são utilizados 16 canais com o registro dos seguintes parâmetros biológicos: atividade de eletrencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) de mento e medida dos movimentos das paredes torácica e abdominal, da frequência cardíaca (FC), do fluxo oro-

nasal (avaliado por meio de cânula ou termistor nasal), da capnografia (medida do dióxido de carbono final exalado) (EtCO_2) e da saturação periférica da oxiemoglobina (SpO_2) por um oxímetro de pulso (Fig. 104.4). A posição corporal deve ser registrada. O EMG de membros ou sensor de movimento é desejável, mas opcional.^{15,16}

O sono humano é classificado em sono não REM e sono REM de acordo com os padrões bioelétricos observados durante o registro de EEG, EOG e EMG da região

**FIGURA 104.4****Criança durante realização de polissonografia.**

submentoniana. O sono não REM apresenta os estágios 1 (transição da vigília para o sono), 2 e 3, sendo este último também conhecido por sono de ondas lentas. Já o sono REM é caracterizado por movimentos rápidos dos olhos e supressão tônica dos potenciais musculares esqueléticos e reflexos. O sono REM alterna-se com o não REM em intervalos que variam de 70 a 110 minutos. Cada alternância entre os sonos forma um ciclo de sono que se repete de quatro a seis vezes por noite, dependendo do período total de sono. Essa distribuição pode ser modificada por fatores como idade, temperatura, ambiente, ingestão de drogas ou determinadas doenças. A arquitetura do sono é avaliada pela técnica padronizada principalmente por Rechtschaffen e Kales e pela Academia Americana de Medicina do Sono, e a quantidade de tempo em cada estágio do sono é expressa como percentual do tempo total de sono (TTS).^{17,18}

De forma didática, os eventos respiratórios podem ser divididos em apneias e hipopneias. As hipopneias são definidas como uma redução de 50% ou mais do fluxo aéreo nasal associada à dessaturação de 3% ou mais na SpO_2 , fragmentação do sono e/ou elevação da $EtCO_2$.

As apneias são pausas respiratórias em que não se observa fluxo aéreo por, no mínimo, 10 segundos. Elas são registradas e classificadas em centrais, obstrutivas e mistas. A apneia central é caracterizada como a ausência de fluxo oronasal, com duração de pelo menos 10 segundos, sem haver esforço respiratório associado. Por sua vez, a apneia obstrutiva é definida como a ocorrência de movimentos torácicos e abdominais sem fluxo oronasal

por pelo menos dois esforços respiratórios (Fig. 104.5). Configura-se apneia mista aquela que apresenta ambos os componentes – central e obstrutivo. O índice de apneia-hipopneia (IAH) é calculado por meio da soma do número de apneias obstrutivas e hipopneias obstrutivas, acrescida das apneias mistas, dividido pelo TTS, que é o tempo compreendido desde o início do sono até o término do exame (Tab. 104.1). Dessa forma, valores de IAH de 5 ou mais eventos por hora são considerados anormais em adultos (Tab. 104.2).^{1,17}

■ Outros exames

Alterações endocrinológicas: hipotireoidismo e acromegalia podem cursar com macroglossia e serem causas associadas de AOS. Provas de função tireoidiana podem ser utilizadas para o rastreamento de hipotireoidismo.

Alterações pulmonares. Raio X de tórax, espirometria e gasometria arterial podem auxiliar a identificar alterações pulmonares parenquimatosas, distúrbios ventilatórios e hipoxemia e/ou hipercapnia respectivamente. O hemograma pode evidenciar policitemia decorrente da hipoxemia noturna de forma crônica.

Alterações cardiovasculares. Por meio de ecocardiograma com efeito Doppler colorido, é possível avaliar repercussões cardíacas da AOS, como insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar por estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar.

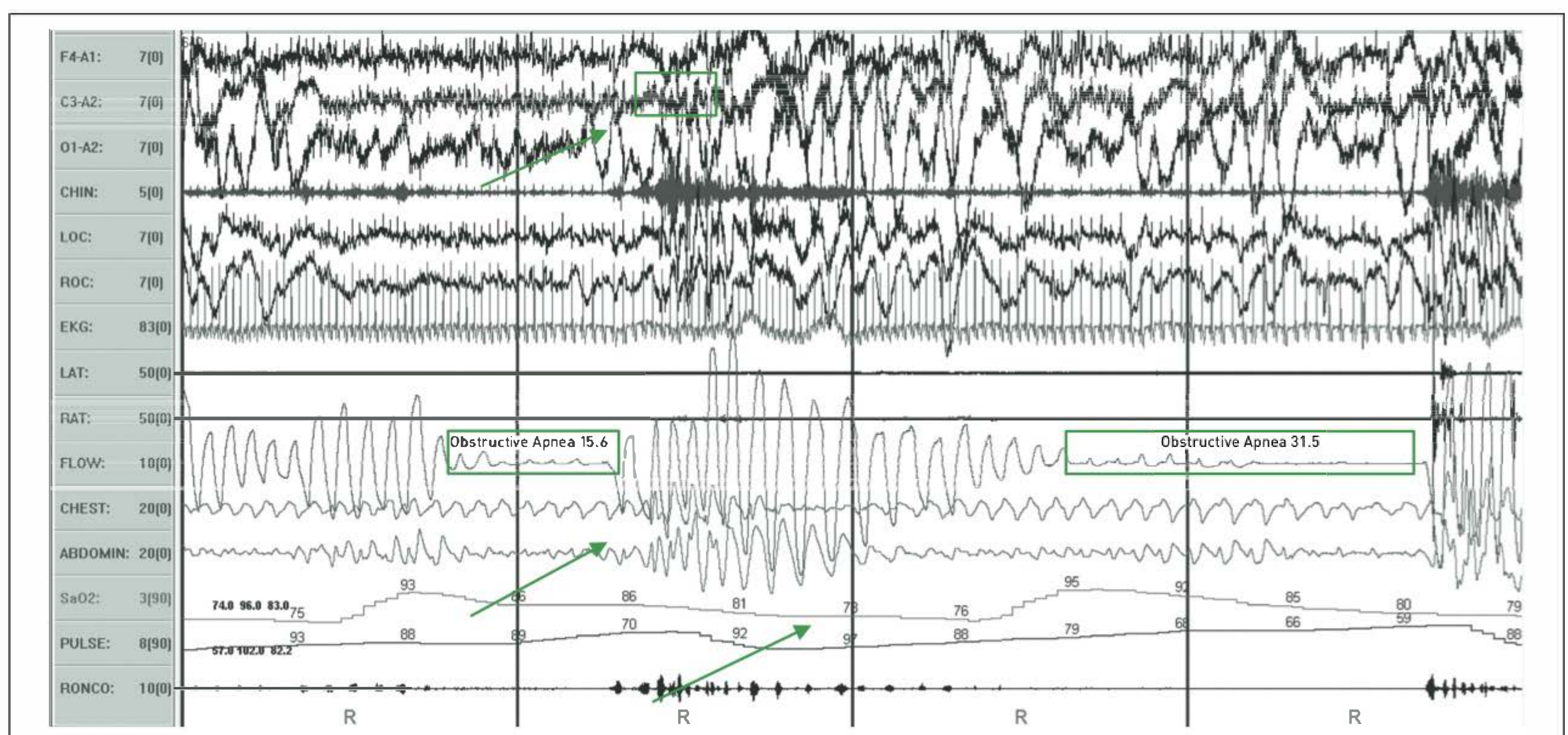


FIGURA 104.5

Época de PSG: episódios de apneia obstrutiva com duração de mais de 15 e 30 segundos respectivamente, seguidos por episódio de microdespertar, dessaturação e respiração paradoxal (indicados pelas setas).

TABELA 104.1 Principais parâmetros da PSG e seus limites fisiológicos em adultos

Parâmetro	Limites fisiológicos
TTS	360-480 minutos
Sono não REM	75-80% do TTS
Estágio N1	2-5% do TTS
Estágio N2	45-55% do TTS
Estágio N3 (sono de ondas lentas)	13-23% do TTS
Sono REM	20-25% do TTS
Eficiência do sono	> 80-85% (75% > 60 anos)
Latência para iniciar o sono	10-30 minutos
Latência para sono REM	80-120 minutos
Média da SpO ₂	> 92%

Fonte: American Academy of Sleep Medicine¹ e Silva.¹⁷

TABELA 104.2 Classificação da gravidade da AOS em adultos

Gravidade da AOS	IAH (eventos/hora)
Leve	5-15
Moderada	> 15-30
Grave	> 30

Fonte: Bittencourt.¹¹

Alterações neurológicas. Exames específicos de função pulmonar, como ventilação voluntária máxima e pressões respiratórias máximas, auxiliam a avaliar condições respiratórias neuromusculares associadas.^{8,11}

TRATAMENTO

Os principais objetivos do tratamento da AOS são restabelecer a oxigenação e a ventilação noturna normais e fazer cessar o ronco e a fragmentação do sono.^{6,11,19}

■ Clínico^{6,11,19}

- Higiene do sono: a higiene do sono deve ser recomendada a todos os pacientes (Quadro 104.7).
- Perda de peso: essa é uma recomendação universal para pacientes que apresentam sobrepeso ou obesidade. A perda de 5 a 10% do peso corporal total tem impacto na AOS. Entretanto, a correção da AOS também contribui para a perda de peso.

QUADRO 104.7 Higiene do sono

Recomendações da Associação Americana de Distúrbios do Sono

- Evitar alimentos com cafeína de quatro a seis horas antes de dormir (café, chá preto, chimarrão, refrigerantes tipo cola, guaraná e chocolate)
- Evitar cigarro próximo ao horário de dormir e durante à noite
- Evitar álcool de quatro a seis horas antes de dormir
- Evitar refeições fartas, mas um lanche leve antes de dormir pode ajudar a adormecer
- Evitar exercícios físicos intensos seis horas antes de dormir
- Manter o quarto com temperatura agradável, evitar barulho e luz intensa antes de dormir
- Levantar no mesmo horário todos os dias, independentemente do horário que tiver ido dormir, mesmo nos finais de semana

Fonte: American Academy of Sleep Medicine.²⁰

- Terapia posicional: essa terapia consiste em evitar a posição supina durante o sono. É recomendada quando há clara associação dos eventos obstrutivos com a posição corporal.
- Aparelho intraoral (AIO): existem dispositivos intraorais utilizados exclusivamente durante o sono, os aparelhos intraorais, sob supervisão concomitante de odontólogo especializado em sono a fim de evitar qualquer alteração na oclusão dentária ou na articulação temporomandibular. São indicados apenas em casos individualizados de ronco primário ou de AOS leve. Proporcionam o reposicionamento da mandíbula e, conseqüentemente, da musculatura orofaríngea, permitindo a desobstrução da VAS.
- Pressão positiva na via aérea (PAP): é o tratamento de escolha para AOS clinicamente significativa (transtorno grave ou moderado com SDE e/ou comorbidade cardiovascular associada), sendo a medida mais eficaz e melhor estudada para AOS. O aparelho de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) mantém a VAS pérvia durante o sono por meio da passagem do ar ambiente pressurizado a partir de um gerador de fluxo (mecanismo pneumático), sendo o ar fornecido ao paciente por uma interface (máscara nasal ou oronasal) (Figs. 104.6 e 104.7). Em pacientes com necessidade de pressões elevadas ou naqueles com significativa hipoventilação associada, deve-se considerar o uso de equipamento com dois níveis de pressão (inspiratória e expiratória), conhecidos como *bilevel*. A pressão a ser utilizada deveria idealmente ser definida no laboratório do sono com nova PSG para titulação do aparelho. Os efeitos adversos mais relatados são cutâneos (relacionados à interface) e nasais. A ocorrência de complicações sérias é rara.

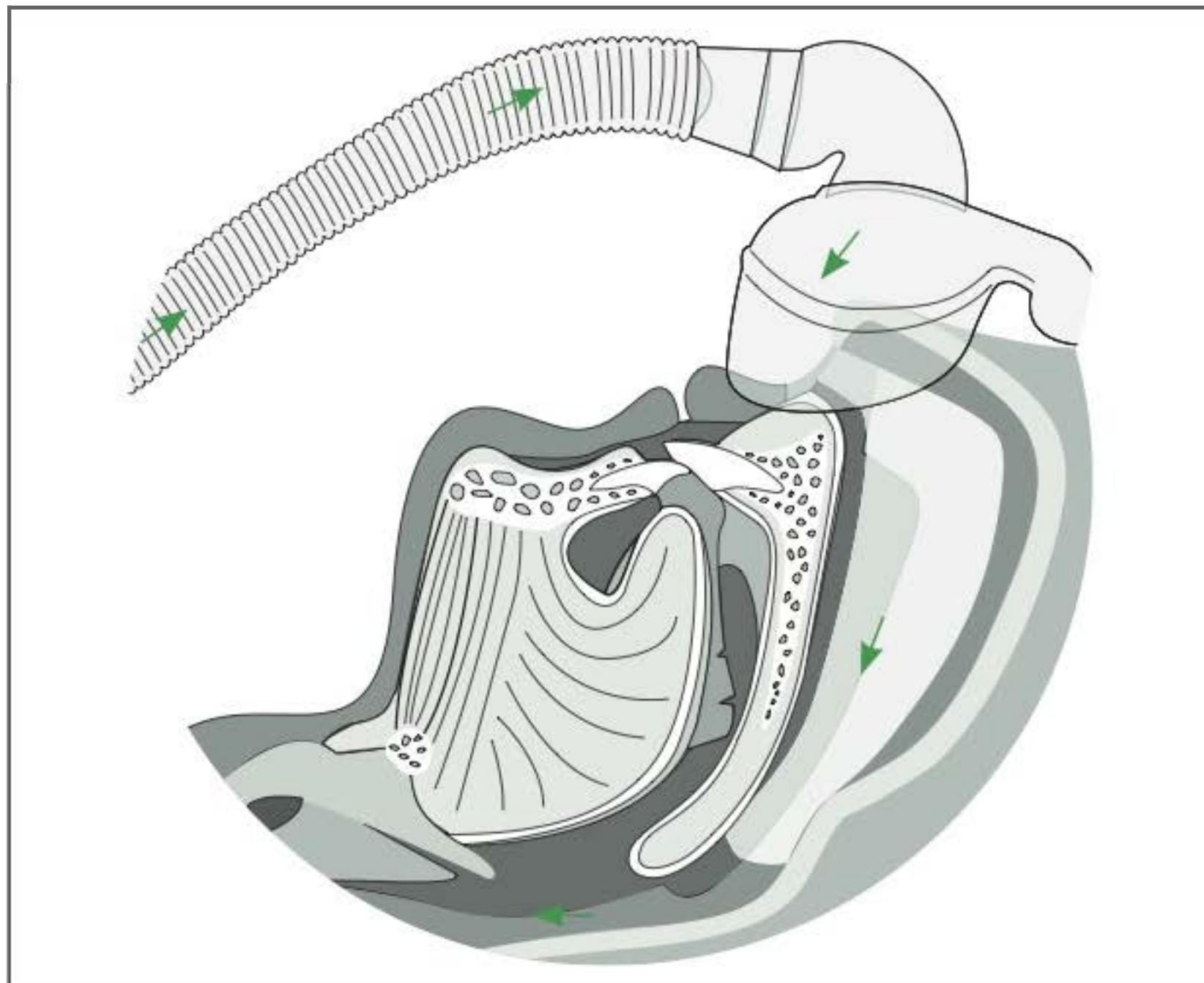


FIGURA 104.6

Mecanismo pneumático (pressão positiva) do CPAP permitindo abertura da via aérea durante o sono.



FIGURA 104.7

Paciente com doença de depósito em uso de CPAP com máscara oroanasal.

■ Cirúrgico^{6,11,19}

- Cirurgia VAS: a cirurgia VAS abrange um grupo heterogêneo de procedimentos cirúrgicos com resultados diversos, cujo objetivo é modificar uma região anatômica da VAS suscetível ao colapso. A cirurgia mais realizada é a uvulopalatofaringoplastia, que é curativa em menos de 50% dos casos, uma vez que a obstrução pode permanecer no local da cirurgia ou em outros pontos da VAS. A uvulopalatofaringoplastia assistida por *laser* é indicada apenas para casos de ronco primário.
- Cirurgia maxilofacial: esse tipo de cirurgia é indicado especialmente para pacientes com AOS e alterações craniofaciais significativas, apresentando

uma boa taxa de eficácia. Inclui o avanço maxilo-mandibular.

- Traqueostomia: a traqueostomia é o tratamento de exceção em casos de AOS, sendo realizado apenas em pacientes com AOS grave que não toleraram PAP e sem outras possibilidades terapêuticas.
- Cirurgia bariátrica: essa cirurgia é indicada apenas para pacientes com IMC de mais de 35 kg/m² e AOS. Estudos recentes têm apontado resultados favoráveis e a melhora ou até mesmo a reversão do quadro respiratório obstrutivo durante o sono.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente realizou uma PSG diagnóstica de noite inteira, no laboratório do sono, que evidenciou distúrbio respiratório obstrutivo durante o sono de grau grave apresentando IAH de 43 eventos por hora de sono com queda da SpO₂ de até 65%, permanecendo 10% do TTS com SpO₂ de menos de 90%. Foram orientadas: medidas de higiene do sono, perda de peso e uso de CPAP com pressão fixa de 13 cmH₂O por meio de máscara nasal. A pressão a ser utilizada no aparelho foi determinada por PSG para titulação do CPAP, em outra noite no laboratório, com documentação da resolução da hipoxemia. A revisão clínica, quatro meses depois, evidenciou cessação dos roncos e apneias durante o sono, ESS com redução para 11 pontos, bem como controle adequado da HAS e normalização da glicemia de jejum.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: ICSD-2. 2nd ed. Darien: AASM; 2005.
2. Krieger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
4. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
5. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360(9328):237-45.
6. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
7. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-53.
8. Fagundes SC, Svartman FM. Transtornos respiratórios do sono. In: Menna Barreto SS, organizador. *Pneumologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 493-510.

9. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-30.
10. Loadsman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2001;86(2):254-66.
11. Bittencourt LRA. Diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono: guia prático. São Paulo: Médica Paulista; 2008.
12. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Brasil Pneumol*. 2009;35(9):877-83.
13. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985;32(4):429-34.
14. Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. 1987;42(5):487-90.
15. Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*. 1997;20(6):423-87.
16. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
17. Silva RS. Introdução ao estagiamento do sono humano. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 1996;3(2):187-99.
18. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Research Institute; 1968.
19. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1996;334(2):99-104.
20. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2001.

Doenças pulmonares parenquimatosas difusas

Marcelo Basso Gazzana

Denise Rossato Silva

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 71 anos, tabagista (índice tabágico: 65 maços por ano), que exerce a profissão de comerciante, comparece à consulta relatando tosse seca irritativa com início há cerca de oito meses e dispneia progressiva aos médios esforços há quatro meses (escala de dispneia do Modified Medical Research Council [MMRC] na categoria dois). Apresenta hipertensão arterial sistêmica e utiliza hidroclorotiazida na dose de 25 mg ao dia há cerca de três anos. Não há outros achados na história médica pregressa. Afirma não apresentar febre, emagrecimento, anorexia, sudorese, nem sintomas osteoarticulares. Também não há relato atual ou passado de exposição a substâncias orgânicas ou inorgânicas no trabalho ou na sua casa. Ao realizar exame físico, verificam-se eupneia, ausculta pulmonar com crepitanes finos teleinspiratórios em bases, ausculta pulmonar com hiperfonesse de P₂ e hipocratismo digital. Não são observados sinais de doença reumática. Na radiografia de tórax que o paciente realizou há duas semanas, evidenciou-se infiltrado de padrão intersticial difuso, com predomínio nos lobos inferiores e na região subpleural.

DEFINIÇÃO

As doenças pulmonares parenquimatosas difusas (DPPDs) representam um grande número de doenças (mais de 150), caracterizadas por infiltração celular e extracelular nas regiões acinares dos pulmões, isto é, distais aos bronquíolos terminais.¹ Por definição, doenças de via aérea (p. ex., asma) e da circulação pulmonar (p. ex., hipertensão arterial pulmonar) não são incluídas nessa categoria. Em alguns livros-texto, são tradicionalmente denominadas doenças pulmonares intersticiais, apesar de, em sentido estrito, não ser adequado, pois, na verdade, dentro desse grupo, estão também doenças alveolares difusas (p. ex., hemorragia alveolar, carcinoma bronquioloalveolar, pneumocistose), as quais apresentam pouco ou nenhum envolvimento intersticial. A definição é, portanto, histológica e radiológica.

ETIOLOGIA

Do ponto de vista etiológico, as DPPDs podem ser classificadas como idiopáticas ou secundárias. Em casos de doenças idiopáticas (p. ex., sarcoidose ou fibrose pulmonar idiopática), não há um mecanismo causal claramente definido, sendo que, em geral, existem diversas hipóteses de etiologia uni ou multifatorial. O grupo das DPPDs secundárias engloba àquelas relacionadas a doenças autoimunes, infecções, neoplasias, exposições (ocupacionais, domiciliares e recreacionais), induzidas por fármacos e de causas genéticas (Tab. 105.1).

Há outros tipos de classificação utilizados na descrição das DPPDs, por exemplo, relacionados a doenças sistêmicas *versus* doenças primariamente pulmonares, pacientes imunocompetentes *versus* imunocomprometidos, instalação aguda/subaguda *versus* crônica, padrões histológicos

TABELA 105.1 Classificação etiológica das DPPDs

Categoria	Causas
Autoimunes	Doenças difusas do tecido conectivo, vasculites pulmonares, síndrome de Goodpasture
Induzida por fármacos	Amiodarona, nitrofurantoína, quimioterápicos (Tab. 105.2)
Infecções	Tuberculose, micoses, micobacteriose não tuberculosa, agentes piogênicos
Neoplasias	Linfangite carcinomatosa, pneumonite actínica, metástases pulmonares, carcinoma bronquioloalveolar
Exposições	Pneumonite por hipersensibilidade, pneumononioses, inalação de gases
Genéticas	Esclerose tuberosa, fibrose pulmonar familiar, síndrome de Hermansky-Pudlak*, doenças de depósito, neurofibromatose
Idiopáticas	Sarcoidose, FPI, histiocitose X pulmonar, linfangioleiomiomatose, pneumonites intersticiais idiopáticas
Miscelânea	Capilarite pulmonar, pneumonia eosinofílica, doença pulmonar veno-oclusiva

FPI, fibrose pulmonar idiopática.
* Síndrome de Hermansky-Pudlak é uma doença autossômica recessiva rara que se manifesta por albinismo oculocutâneo, sangramentos por distúrbio plaquetário e acúmulo lisossomal de lipofucina ceróide (substância proteicolipídica anormal), o qual causa, sobretudo, comprometimento pulmonar e renal.

TABELA 105.2 Principais padrões de pneumopatias induzidas por fármacos

Padrão de lesão	Fibrose pulmonar	PH aguda	Infiltrado + eosinofilia	Pneumonia organizante	PID	PIL	Nódulos pulmonares	Dano alveolar difuso	Pneumonia lipídica	Hemorragia alveolar
Fármaco										
AAS			X							X
AINEs			X							
Amiodarona	X		X	X			X	X		X
IECAs			X							
Anticoagulantes										X
Betabloqueadores	X	X	X	X						
Bleomicina	X			X			X			
Ciclofosfamida	X			X			X			
Fenitoína			X	X		X				X
Hidroclorotiazida			X							
Iodo (contraste)			X						X	X
Metotrexato	X	X	X							X
Minociclina		X	X			X				
Nitrofurantoína	X	X	X	X	X					X
Penicilamina	X		X	X						X
Propiltiouracil		X				X				X
Sulfas	X	X	X							

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; AAS, ácido acetilsalicílico; IECA, inibidores da enzima conversora da angiotensina; PH, pneumonite por hipersensibilidade; PID, pneumonite intersticial descamativa; PIL, pneumonite intersticial linfocítica.

(pulmão normal, granulomatoso, infiltração linfocítica), padrões radiológicos (localização, padrão do infiltrado, achados associados, normal), função pulmonar (padrão normal, restritivo, obstrutivo ou misto), responsividade aos corticoides (responsivos *versus* não responsivos) ou uma classificação mista (doenças difusas do tecido conectivo [DDTCs]), granulomatosas, causas inalatórias, causas inerentes, pneumonites intersticiais idiopáticas e algumas entidades específicas).²

A causa mais comum de DPPDs é a fibrose pulmonar idiopática (FPI), também conhecida como alveolite fibrosante criptogênica, representando em média 25 a 35% dos casos. A etiologia de três quartos dos casos de DPPDs envolve FPI, sarcoidose, pneumonite por hipersensibilidade (PH) e DPPD associada a DDTC.

PATOGÊNESE

As doenças em geral apresentam um mecanismo etiológico e fisiopatológico próprio. Entretanto, existem algumas características comuns entre eles.

O interstício pulmonar representa o tecido de sustentação dos pulmões. Pode ser dividido didaticamente em três componentes: axial (peribroncovascular), subpleural (periférico) e “verdadeiro” (septal ou alveolar). O interstício “verdadeiro” é o espaço confinado entre a membrana basal e o epitélio alveolar. Essa divisão auxilia o entendimento das alterações radiológicas. Outro conceito importante é o de lóbulo pulmonar secundário, uma estrutura de 1 cm², composta por bronquíolo e arteríola centrolobulares e septo interlobular com as veias e os vasos linfáticos (Fig. 105.1).³

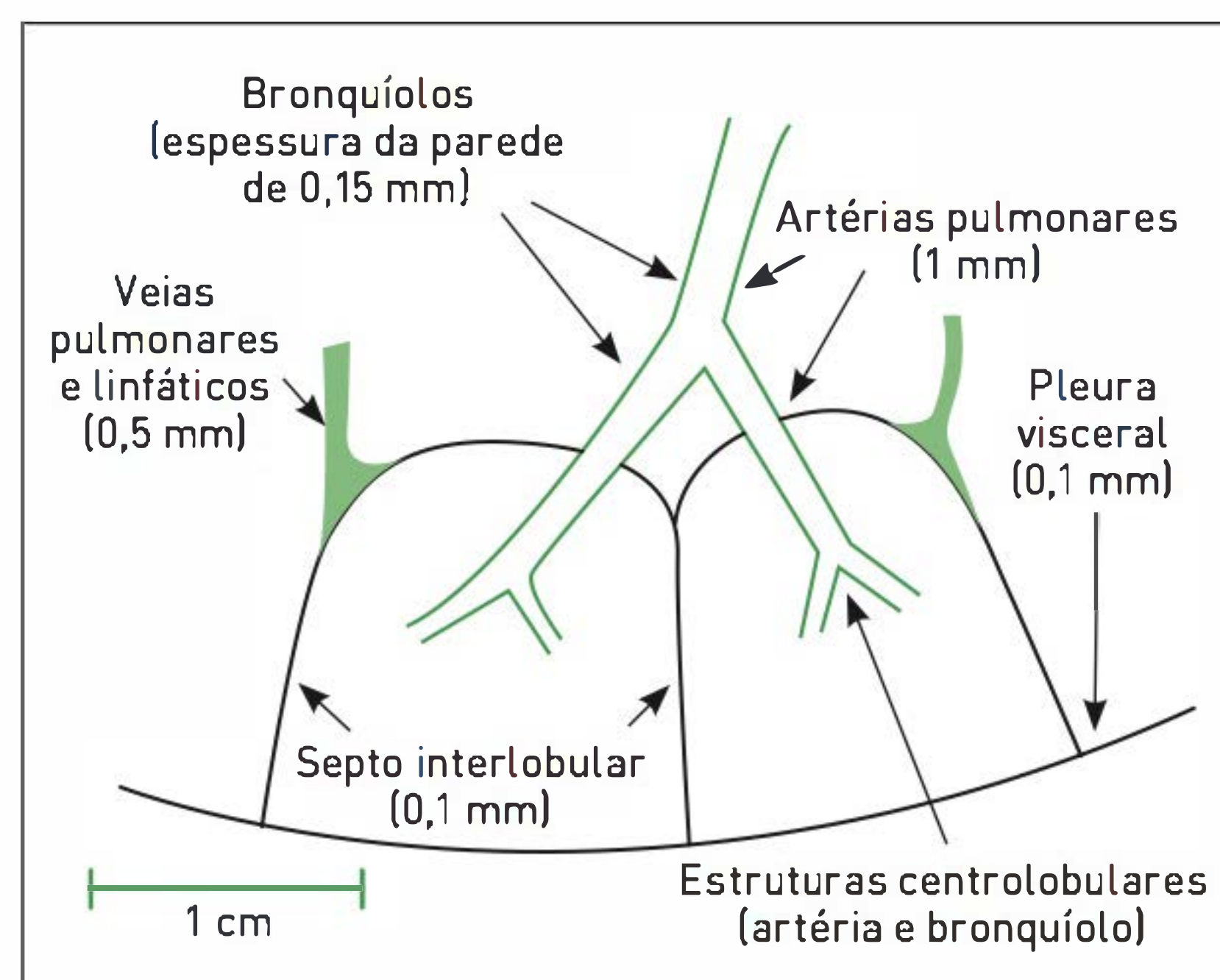


FIGURA 105.1

Esquema do lóbulo pulmonar secundário.
Fonte: Adaptada de Raoof e colaboradores.³

As doenças que envolvem o interstício septal podem ser originadas de lesões por via externa (inalatória) ou interna (por meio da corrente sanguínea). Além do interstício, frequentemente outros componentes da parede alveolar estão incluídos no processo, como o epitélio e o endotélio, sendo o termo “alveolite” uma boa definição desse processo.

A resposta fisiopatológica do interstício pulmonar a uma agressão é monótona, isto é, independentemente do tipo de estímulo inicial, a sequência dos mecanismos é muito semelhante (Fig. 105.2). O agente inicial pode ser microrganismo, parasita, célula neoplásica, material exógeno inalado, fármaco, radiação, entre outros. Depois de uma lesão inicial no epitélio alveolar e/ou no endotélio capilar, há uma fase de inflamação alveolar (alveolite) relacionada aos macrófagos e aos linfócitos. Após, segue a fase de reparação, a qual pode levar à recuperação completa do parênquima ou à fibrose, que é causada por proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno de forma desordenada. A lesão final e o consequente comprometimento funcional pulmonar variam conforme a intensidade e a duração do estímulo agressor e as características do paciente em relação à suscetibilidade e ao grau de resposta à agressão.⁴

Embora a resposta inflamatória à agressão seja um mecanismo de defesa do organismo, impedindo a progressão da lesão e o reparo adequado do parênquima pulmonar, um descontrole desse processo inflamatório e imunológico pode causar destruição da membrana alveolar. As células envolvidas, tanto na resposta adequada quanto na inadequada, parecem ser as mesmas e, após ativadas, geram um ciclo vicioso de perpetuação

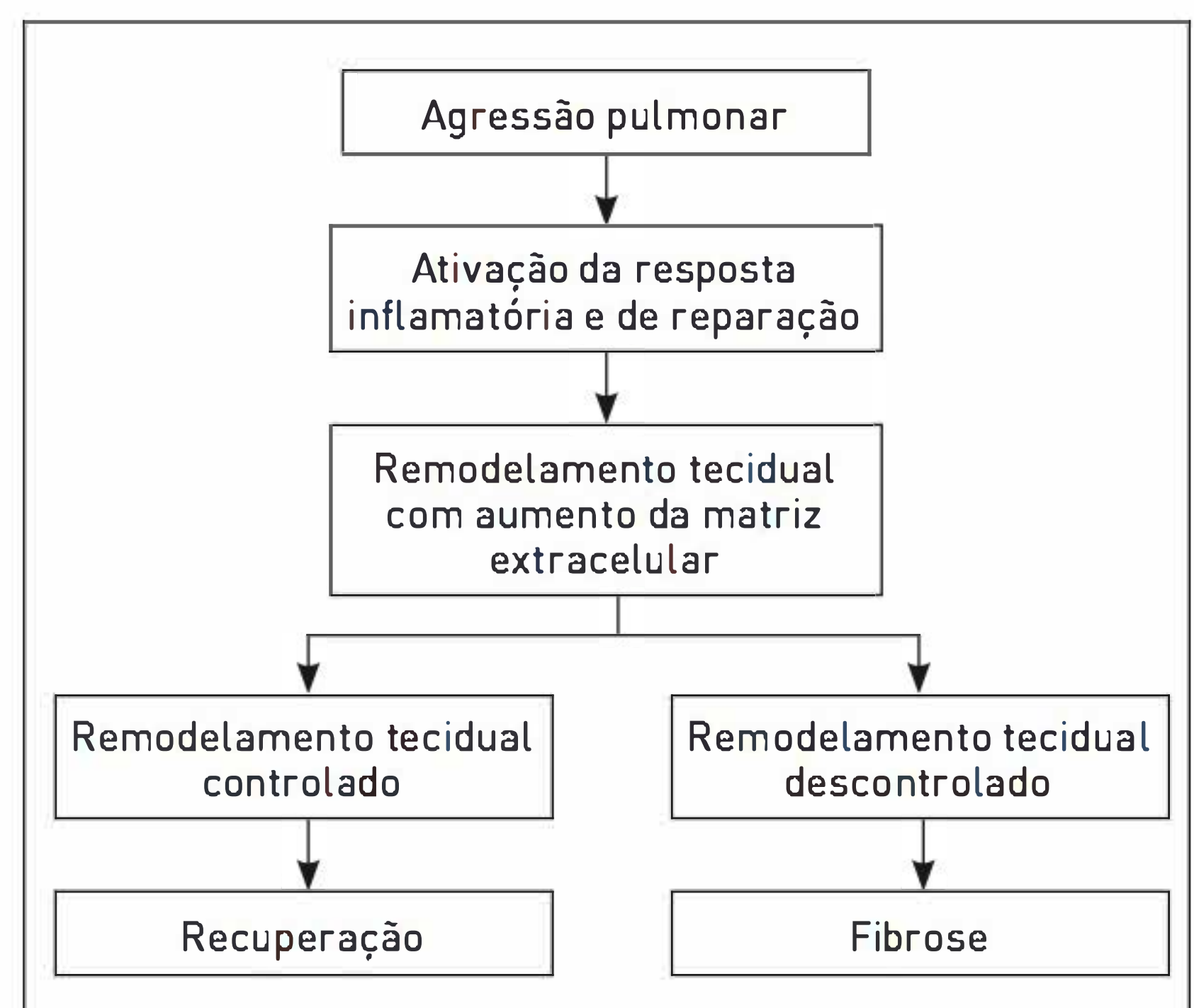


FIGURA 105.2

Patogênese geral das doenças pulmonares parenquimatosas difusas.

desse processo. Nessas duas fases (inflamação e reparação), há grande interação entre células epiteliais, inflamatórias e fibroblastos. O processo inicia com destruição das células da parede alveolar (pneumócitos tipo 1) e do endotélio, desencadeando um aumento da permeabilidade e consequente edema e acúmulo de células inflamatórias no septo e na luz alveolares. A ativação dessas células, sobretudo dos macrófagos (mas também plaquetas, células endoteliais e linfócitos), ocasiona, por meio da liberação de mediadores (como os fatores de crescimento transformadores – TGF-beta), o recrutamento celular sistêmico (pela corrente sanguínea) e local, tanto de outras células inflamatórias quanto das mesenquimais, essas últimas decisivas na patogênese da fibrose. As células mesenquimas (representadas pelos fibroblastos) induzem a proliferação de células semelhantes e produzem colágeno, principalmente na isoforma 1. Essa deposição desordenada de células e de colágeno causa colapso alveolar. O organismo apresenta mecanismos de defesa contra a produção excessiva de colágeno, como a liberação de prostaglandina E2 e do interferon-gama, que, em geral, está diminuída nos indivíduos doentes.^{5,6}

Sob perspectiva histológica, essas alterações são caracterizadas por uma alveolite inicial, em que há edema, células inflamatórias (linfócitos e macrófagos ativados) e pneumócitos tipo 2 descamados na luz, mas ainda com integridade da parede alveolar. Com a progressão do processo, ocorrem edema e infiltração de células inflamatórias também no septo alveolar e formação de membranas hialinas (que representam a necrose de células endoteliais e sobretudo dos pneumócitos tipo 1). Paralelamente, há proliferação de pneumócitos tipo 2 reativos a fim de tentar evitar o desnudamento alveolar. O processo final é o colapso alveolar, relacionado ao espessamento dos septos pela deposição celular de colágeno e da incorporação de exsudatos da luz alveolar. Na fase final desse processo, ocorre intensa fibrose, caracterizada por paredes alveolares espessadas com abundantes fibroblastos e miócitos derivados dos bronquíolos, mas poucas células inflamatórias. Observam-se frequentemente áreas císticas (denominadas faveolamento por assemelharem-se a favos de mel), que ocorrem devido à hiperdistensão de áreas mais preservadas recobertas por epitélio bronquiolar metaplásico. Nos pacientes com fibrose pulmonar idiopática, cujo padrão histológico é denominado pneumonite intersticial usual, esse processo patológico caracteristicamente é multifocal, alternando áreas de reparação anormal com deposição de colágeno e focos fibroblásticos e áreas de pulmão normal, embora estas sejam cada vez menos frequentes com a progressão da doença.⁷

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico varia conforme a etiologia específica. Em geral, os sintomas mais frequentes são dispneia (inicialmente ao esforço e, após, no repouso) e tosse (predominantemente seca). Na história médica dos pacientes com DPPD, é fundamental definir o contexto deles, relacionando-o ao estado de imunossupressão e ao tempo de estabelecimento dos sintomas. Os pacientes considerados imunodeprimidos são os que apresentam infecção por HIV, neoplasias hematológicas, neutropenia de qualquer etiologia, submetidos à quimio ou à radioterapia, a transplantes de órgãos (sólidos ou de medula óssea) e ao uso de corticoides sistêmicos e/ou imunossupressores. Nesse subgrupo, é necessário que seja descartada a possibilidade de causa infecciosa de imediato, uma vez que esta é a etiologia mais comum e pode desenvolver-se rapidamente. Ressalta-se que o tipo de imunossupressão predispõe a causas específicas de DDTC, infecciosas ou não.⁸

Da mesma forma, o estabelecimento do tempo de início dos sintomas é importante na avaliação dos pacientes. A etiologia infecciosa predomina sobretudo nos quadros agudos (até quatro semanas de sintomas), mesmo em pacientes imunocompetentes (Tab. 105.3).

Os dados obtidos por meio da anamnese fornecem pistas para o estabelecimento do diagnóstico. Nos pacientes com menos de 50 anos, predominam as DPPDs por DDTC e a sarcoidose e, nos mais idosos, a FPI. Tendo em vista o tipo de profissão relacionada à ocorrência de DPPD, as pneumoconioses são mais comuns em homens. Também a paracoccidioidomicose ocorre mais em homens

TABELA 105.3 Principais etiologias não infecciosas das DPPDs por tempo de instalação

Tempo de instalação	Principais doenças
Agudo	Pneumonite intersticial aguda, pneumonite aguda por DDTC, pneumonia em organização criptogênica, induzida por fármacos, hemorragia alveolar difusa, pneumonia eosinofílica aguda, pneumonite por hipersensibilidade aguda
Subagudo	Pneumonite associada a DDTC, pneumonia em organização criptogênica, induzida por fármacos, pneumonite por hipersensibilidade subaguda
Crônico	Pneumonite por hipersensibilidade crônica, pneumonite associada a DDTC, FPI, PINE, pneumoconioses

PINE, pneumonite intersticial não específica.

e provavelmente está relacionada a aspectos hormonais (nas mulheres, apresenta-se após a menopausa). A linfangioleiomiomatose ocorre exclusivamente em mulheres. A maioria das DDTCs predomina em mulheres. A história familiar positiva é identificada em alguns casos de FPI e sarcoidose. Já as doenças relacionadas à exposição a antígenos domiciliares também podem apresentar um padrão familiar, mas não por mecanismos genéticos. O tabagismo é associado a várias DPPDs, tais como bronquiolite respiratória/pneumonite intersticial descamativa (PID), pneumonia descamativa, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, FPI e um subgrupo de pacientes com pneumonia eosinofílica aguda. Entretanto, a PH ocorre menos comumente em fumantes, embora, quando se manifeste, seja mais grave.⁹

Os sintomas relacionados a doenças sistêmicas e/ou extrapulmonares devem ser questionados. A ocorrência de febre favorece etiologia infecciosa e/ou de DDTC. A história de câncer aumenta a probabilidade de a DPPD estar relacionada à neoplasia, seja pela existência de metástases, síndrome paraneoplásica, comorbidade ou por efeito do tratamento. Artralgias e outros sintomas reumáticos (rigidez articular matinal prolongada, edema articular, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, *rash* facial, xeroftalmia, xerostomia, úlceras orais/genitais, engrossamento da pele, ulcerações nos dedos, fraqueza muscular, alopecia) devem ser diretamente questionados, já que podem apresentar-se de forma sutil e estar associados a colagenoses ocultas. Os sintomas oftalmológicos, além das DDTCs, podem ocorrer em casos de sarcoidose. Os sintomas de refluxo gastresofágico sugerem esclerose sistêmica, doença mista do tecido conectivo ou lesão pulmonar decorrente de aspiração, como pneumonia em organização (geralmente combinada com a existência de células gigantes multinucleadas, bronquiolite ou broncopneumonia e/ou granulomas supurativos e restos alimentares) ou fibrose pulmonar de distribuição broncocêntrica.

A exposição ambiental ou ocupacional é frequentemente subestimada pelos médicos. Várias DPPDs estão associadas a esse contexto. É essencial realizar uma anamnese detalhada, incluindo exposições domiciliares, recreacionais e ocupacionais. Também é importante a história, não somente o relato da última profissão, já que pode haver um tempo longo de latência entre a exposição e a doença.¹⁰ O questionamento sobre colegas de trabalho que adoeceram pode também sugerir o diagnóstico. Nem sempre a exposição é óbvia, e, se o paciente não for questionado, não a relatará espontaneamente. Também se deve considerar a omissão do paciente em relação à exposição, por motivos profissionais ou mesmo por constrangimento pessoal (vergonha de relatar más condições de moradia, medo de que o médico restrinja atividades – p. ex., criação de galinhas). As pneumoconioses (decorrentes da inalação de poeiras inorgânicas) que ocorrem com mais frequência

no Brasil são a silicose e a asbestose.¹¹ A silicose origina-se mais comumente de exposição em indústrias cerâmicas, de abrasivos, construção de estradas e túneis, jateamento de areia, corte e moagem de pedras, pedreiras, fundições e escavação de poços. A asbestose (fibrose pulmonar por exposição a fibras de asbesto) geralmente é causada por trabalho em indústria de fibrocimento, fabricação de telhas e caixas d'água, fricção, como embreagem, lonas e pastilhas de freio, entre outras atividades, como mineração. A pneumonia de hipersensibilidade, no Brasil, em geral decorre de exposição a pássaros ou mofo no ambiente doméstico ou no trabalho e exposição a isocianatos, como em indústria de tintas (Tab. 105.4).¹²

Vários medicamentos podem estar associados às DPPDs. Entretanto, o quadro não é específico, podendo a mesma medicação apresentar diversos padrões radiológicos e histológicos de doença, bem como o mesmo padrão estar relacionado a medicamentos diferentes. Embora, na maioria dos casos, o envolvimento pulmonar ocorra nas primeiras semanas do uso, há relatos de pneumopatia após anos de utilização do fármaco. Então, é necessário obter a história medicamentosa completa, sobretudo dos pacientes que mais apresentam toxicidade pulmonar. Em alguns contextos, há potencialização do efeito tóxico, como a realização concomitante de radioterapia ou o uso de altas frações inspiradas de oxigênio.

TABELA 105.4 Exposições ocupacionais, domiciliares e recreacionais associadas às doenças pulmonares parenquimatosas difusas*

Exposição ou profissão	Doenças
Pássaros	PH
Mecânicos, eletricitas, trabalhador de estaleiro, encanador	Asbestose
Trabalhadores de indústria de computadores e eletrônica	Beriliose
Agricultor	PH ("pulmão do fazendeiro")
Sauna, umidificadores	PH
Trabalhadores de indústria de metal (ferramentas, tintas)	Pneumoconiose induzida por metais
Mineradores, trabalhadores de indústria de cerâmica ou jateadores de areia	Silicose
Mineradores de carvão	Pneumoconiose dos mineradores de carvão
Madeireiro, marceneiro	PH

* Para mais informações, ver Quadro 109.1 no Capítulo "Pneumonite por hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica".

Uma pesquisa rápida sobre as principais causas medicamentosas das DPPDs pode ser realizada no endereço eletrônico do Hospital Universitário de Dijon, França,* o qual permite a busca pelo medicamento ou pelo padrão radiológico.

Os fármacos que mais comumente resultam em DPPDs são a nitrofurantoína, a amiodarona, o metotrexato e a bleomicina (Tab. 105.2).

No exame físico, devem-se observar as alterações associadas ao comprometimento pulmonar e os achados sistêmicos relacionados à doença de base. Na ausculta pulmonar, crepitações finas teleinspiratórias, denominados em velcro, ouvidos mais na região das bases pulmonares, são característicos de muitas doenças intersticiais, como a FPI. Entretanto, em casos de doenças granulomatosas, como a sarcoidose e a paracoccidioidomicose, há certa dissociação clínica e radiológica, sendo os crepitações em velcro auscultados em menos de 20% dos pacientes.¹ O grasnido (*squeake*) é um som inspiratório, agudo, tipo “piado de gaivota”, que ocorre em pacientes com doenças em que há comprometimento bronquiolar, como na PH. Podem-se auscultar sibilos expiratórios em casos de bronquiolite constritiva, e em geral eles são refratários ao uso de broncodilatadores. Observa-se hipocratismo digital (baqueteamento) em 30 a 50% dos pacientes com FPI e em 50% dos pacientes com pneumonite intersticial descamativa, sendo raro na sarcoidose e nas associadas a DDTC (exceto na artrite reumatoide, em que ocorre frequentemente).² Deve-se considerar que o hipocratismo está associado a carcinoma brônquico, o qual pode ocorrer paralelamente a uma DPPD, sobretudo aquelas relacionadas ao tabagismo. Os sinais físicos de doença avançada são taquipneia de padrão superficial pela doença restritiva e achados sugestivos de *cor pulmonale* (insuficiência cardíaca direita), tais como distensão venosa jugular, hepatomegalia, refluxo hepatojugular, edema de membros inferiores, hiperfonese de P₂ e sopro de regurgitação tricúspide.¹³

Alguns achados sistêmicos podem auxiliar a estabelecer o diagnóstico. Sinais de artrite em atividade ou sequela de processo prévio (p. ex., desvio articular ulnar na artrite reumatoide) são os mais chamativos. Outras alterações também sugerem DDTC, tais como *rash* malar, fotossensibilidade, úlceras orais e genitais, fenômeno de Raynaud, sinal de Gottron, heliótropo e sinais de miopatia. Alterações oftalmológicas, como uveíte e conjuntivite, ocorrem em casos de sarcoidose e DDTCs. Podem-se observar linfadenomegalia periférica e hepatoesplenomegalia em pacientes com sarcoidose e neoplasia maligna avançada ou naqueles com granulomatoses infecciosas disseminadas (tuberculose, histoplasmose). Há aumento das glândulas

salivares quase exclusivamente em casos de sarcoidose e síndrome de Sjögren. Sinais de doença neurológica, particularmente comprometimento dos nervos cranianos, sugerem neurosarcoidose, embora também possam ocorrer de forma secundária à metástase cerebral ou síndrome paraneoplásica concomitantemente a linfangite carcinomatosa. Pode-se verificar eritema nodoso (paniculite focal) em indivíduos com sarcoidose, DPPD associada a fármacos, doenças granulomatosas, infecções piogênicas e linfomas. O lúpus pérmio é um achado cutâneo muito sugestivo de sarcoidose, caracterizado por lesões púrpuras endurecidas observadas mais comumente no nariz, nas orelhas, nas bochechas e nas mãos (Fig. 105.3).

DIAGNÓSTICO

Como os sintomas de DPPDs são muito inespecíficos, a sugestão do diagnóstico normalmente é realizada pela existência de infiltrado pulmonar na radiografia convencional de tórax. Pode-se estabelecer o diagnóstico, na maioria dos casos, por meio da análise minuciosa da história clínica e dos exames de imagem. Exames laboratoriais, testes de função pulmonar e métodos in-



FIGURA 105.3

Lúpus pérmio em pacientes com sarcoidose. (A) Lesão nasal discreta; (B) lesões extensas com destruição nasal.

* www.pneumotox.com.

vasivos para obtenção de material para microbiologia e citoanatomopatologia complementam o rol de testes para avaliação desses pacientes (Tab. 105.5).

■ Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais podem ser úteis na investigação de uma causa específica já suspeitada (p. ex., fator reumatoide na suspeita de artrite reumatoide) ou na triagem de casos com padrão clínico pouco expressivo. Os exames de rastreamento geralmente não proporcionam um diagnóstico específico, mas podem dar pistas diagnósticas ou reforçar a suspeita. Em geral são solicitados hemograma, contagem de plaquetas, hemossedimentação, proteína C-reativa, eletrólitos séricos (incluindo cálcio), provas de função hepática, provas de função renal e exame qualitativo de urina. A realização de exames laboratoriais gerais também é importante para o acompanhamento da toxicidade pelo tratamento, sobretudo com imunossupressores. A gasometria arterial é essencial para avaliar a necessidade de oxigenoterapia.¹⁴

A anemia pode ocorrer em diversas doenças, sejam agudas (pneumonia, hemorragia alveolar) ou crônicas (tuberculose, linfangite carcinomatosa, DDTc), de diferentes padrões (ferropriva, tipo doença crônica ou hemolítica) e de gravidade variável (leve a intensa). Pode-se evidenciar leucopenia em casos de DDTc (sobretudo LES), sarcoidose, tuberculose disseminada e efeito de drogas. A eosinofilia é um achado não tão comum e, portanto, estreita o diagnóstico diferencial. Pode ocorrer em pacientes com pneumonia eosinofílica, sarcoidose, toxicidade pulmonar por fármacos, vasculites (principalmente síndrome de Churg-Strauss), aspergilose broncopulmonar alérgica e parasitoses (síndrome de Loeffler).

Podem-se observar alterações em provas de função renal em casos de doenças do colágeno e síndromes pulmão-rim (síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener). Pode haver provas de função hepática alteradas na sarcoidose (hepática ou disseminada, sobretudo aumento da fosfatase alcalina), malignidade metastática, tuberculose miliar e DDTc.

TABELA 105.5 Métodos diagnósticos na investigação de pacientes com doenças pulmonares parenquimatosas difusas

Tipo de método	Método específico
Exames laboratoriais	Hemograma e plaquetas Provas de função renal e hepática Metabolismo do cálcio (cálcio e calciúria) Provas inflamatórias (VSG, PCR, PTG, complemento) Autoanticorpos (FR, FAN, ENA, ANCA, anti-GBM) Teste tuberculínico Precipitinas séricas
Análise do escarro (espontâneo ou induzido)	Exames bacterioscópico e bacteriológico Pesquisa e cultura de micobactérias Pesquisa e cultura de fungos Análise por biologia molecular Citológico diferencial e citopatológico
Testes de função pulmonar	Espirometria Volumes pulmonares Difusão pulmonar Pressões respiratórias máximas Teste de caminhada de seis minutos Teste cardiopulmonar do exercício
Exames de imagem	Radiografia convencional do tórax Tomografia computadorizada de tórax com alta resolução Cintilografia com gálio Ressonância magnética da região afetada Tomografia por emissão de pósitrons
Exames invasivos*	Endoscopia respiratória (lavado e biópsia) Mediastinoscopia/mediastinotomia Biópsia pulmonar cirúrgica Outras biópsias: linfonodo periférico, medula óssea, fígado, endomiocárdica, osso, nervo

ENA, antígenos extraíveis do núcleo; VSG, velocidade de sedimentação globular; PTG, proteinograma; PCR, proteína C-reativa; FAN, fator antinuclear; FR, fator reumatoide; ANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo; anti-GBM, anticorpo antimembrana basal glomerular.
* Exames invasivos fornecem material para análises microbiológicas, citológicas, histológicas e por biologia molecular.

Utiliza-se a gasometria arterial para avaliação da troca gasosa e da necessidade de oxigenoterapia. Deve-se solicitá-la para pacientes com oximetria de pulso menor ou igual a 93%, quando há quadro agudo com esforço respiratório, para aqueles com *cor pulmonale* clínico ou por exames complementares (eletrocardiograma, ecocardiograma) e se houver suspeita de distúrbio respiratório do sono associado à DPPD. Na maioria dos casos, quando alterada, a gasometria arterial evidencia hipoxemia, hipocapnia e aumento do gradiente alveoloarterial.

Provas inflamatórias, como proteína C-reativa, hemossedimentação, proteinograma, que indicam hipergamaglobulinemia policlonal são achados inespecíficos e auxiliam mais durante o acompanhamento do que no diagnóstico. No entanto, o achado de hipogamaglobulinemia pode sugerir a ocorrência de imunodeficiência, seja primária (imunodeficiência comum variável) ou adquirida (infecção pelo HIV), podendo estar associada à pneumonite intersticial linfocítica. Os níveis de complemento medem a atividade inflamatória e também são utilizados para seguimento dos pacientes em doenças específicas. A redução do seu nível sérico (geralmente são dosados os componentes C3, C4 e CH50) indica aumento da degradação, como na agudização de doenças autoimunes ou algumas infecções (endocardite bacteriana, sepse por gram-negativos ou pneumococo). Contudo, pode haver aumento (normalmente menor do que duas vezes os valores de referência) dos componentes do complemento na fase aguda de diversas doenças, tanto em doenças autoimunes (LES, AR e polimiosite) quanto em outras doenças com ativação dessa via (sarcoidose, amiloidose, pneumonia pneumocócica, neoplasias, hepatites, infarto do miocárdio, diabetes). A desidrogenase láctica (DHL ou LDH) pode apresentar aumento em diversas doenças pulmonares (principalmente sua fração 3), tais como pneumonias, infarto pulmonar por embolia, sarcoidose e pneumocistose. Nessa última, há correlação com a gravidade da doença, e os valores maiores do que 220 UI/L apresentam sensibilidade superior a 90% para o seu diagnóstico.¹⁴ As enzimas musculares (as mais específicas, aldolase e creatinafosfoquinase total ou fração MM, ou as menos específicas, LDH e TGO) podem estar aumentadas em casos de polimiosite.

O teste tuberculínico (*purified protein derivative* [PPD], reação de Mantoux) indica o contato com o bacilo da tuberculose e eventualmente apresenta valores menores do que 15 mm de induração em pacientes com micobacteriose não tuberculosa e em indivíduos vacinados com BCG. Caracteristicamente, pode ser negativo em casos de sarcoidose (“roubo” por desvio de linfomonócitos relacionado à doença), tuberculose grave (sobretudo miliar), algumas viroses ou vacinas com vírus vivo, malignidades (incluindo quadros de linfangite carcinomatosa), infecção pelo HIV, desnutrição, uso de imunossupressores e idade

avançada. Pode ser útil no diagnóstico diferencial entre sarcoidose, linfomas e linfadenite tuberculosa, mas deve ser interpretado no contexto global, e não isoladamente.

Distúrbios do metabolismo do cálcio ocorrem em pacientes com sarcoidose. O defeito primário envolve o excesso da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D para 1,25-hidroxivitamina D pelas células do granuloma. Isso causa aumento da absorção intestinal de cálcio, provocando hipercalcemia e hipercalcúria. A hipercalcemia é observada em 5% dos pacientes com sarcoidose, e a hipercalcúria, em 10%.¹⁵ Ambas as dosagens são recomendadas no acompanhamento dos pacientes. A dosagem de 1,25 hidroxivitamina sérica pode estar elevada nesses casos, bem como no hiperparatireoidismo, outras granulomatoses crônicas (tuberculose, micoses, beriliose) e linfomas. Também se pode verificar a hipercalcemia em casos de linfangite carcinomatosa, relacionada à síndrome paraneoplásica (secreção de PTHrp, nos linfomas e nos carcinomas brônquicos), metástases ósseas concomitantes ao envolvimento pulmonar (sítios mais comuns são mama, primário de pulmão e ovário) e tumores com atividade osteoclástica aumentada (mielomas). Alguns fármacos associados a pneumopatias também podem elevar a calcemia, como tiazídicos, lítio e tamoxifeno.

Devem-se considerar as dosagens do fator antinuclear (FAN) e do fator reumatoide (FR) quando houver suspeita clínica de DDTTC ou no contexto das pneumonites intersticiais idiopáticas, uma vez que, em alguns casos, pode haver uma DDTTC oculta. O FAN apresenta diferentes percentuais em pacientes com DDTTCs, tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES) (> 95%), esclerose sistêmica (ES) (80 a 90%), artrite reumatoide (AR) (50 a 60%), síndrome de Sjögren (Ssj) primária (> 90%), polimiosite (PM) (30 a 50%), bem como naqueles com outras condições, por exemplo, infecções crônicas (10 a 50%), neoplasias (20 a 30%), familiares de primeiro grau de pacientes com DDTTC (25 a 50%) e indivíduos saudáveis (5 a 13%, apresentando maior positividade com o avançar da idade, mas geralmente com títulos inferiores a 1/160). Pacientes com FPI podem evidenciar FAN (< 1:160) e FR em títulos baixos em até 20%.^{14,16}

O padrão do FAN realizado em células Hep-2 está associado a determinados autoanticorpos e também pode indiretamente sugerir a etiologia, apesar de não definir a especificidade desse autoanticorpo. São exemplos o padrão centromérico (ES, doença limitada), o homogêneo em placa cromossômica metafísica corada (LES idiopático ou induzido por drogas), o homogêneo em placa não corada (ES e outras doenças quando títulos são menores do que 1:640), o pontilhado grosseiro em placa não corada (LES, DMTC), o pontilhado fino em placa corada (ES). Os padrões homogêneo periférico e pontilhado fino, ambos em placa não corada, e citoplasmático ocorrem em diversas doenças autoimunes. A existência de anticorpos específi-

cos, denominados anticorpos contra antígenos extraíveis do núcleo (ENA), pode sugerir uma doença em particular: no LES (DNA nativo, Sm), U1-RNP (DMTC, mas também em LES, ES e AR), U3-RNP (ES, mas também DMTC, LES, AR, Ssj), SS-A/Ro (SSj, mas também em LES, PM, ES), SS-B/La (SSj, mas também em LES), histona (LES e em mais de 95% do LES induzido por drogas), Th/to (ES), Jô-1 (PM), Scl-70 (ES), centrômero (ES, sobretudo doença limitada), RNA polimerase (ES), Ku (sobreposição entre PM e ES) e citrulina (AR).

O FR sugere a ocorrência de AR. Entretanto, pode existir, mesmo em títulos elevados, em outras colagenoses (LES, ES, PM, Ssj, DMTC, vasculites) e em diversas outras doenças (hepatites virais, Aids, *influenza*, pós-vacinação, neoplasias, principalmente após radio e quimioterapia, tuberculose, entre outras). Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) ocorrem principalmente em casos de vasculites sistêmicas, sendo que o padrão c-ANCA (sugerindo a existência de anticorpos antiproteínase 3) está presente em 80 a 90% dos casos de granulomatose de Wegener, e o padrão p-ANCA (anticorpos antimieloperoxidase), nos casos de poliangeíte microscópica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome de Churg-Strauss ou vasculite induzida por drogas. Os anticorpos antifosfolípidos (especificamente o anti-coagulante lúpico, anticardiolipina e β_2 -glicoproteína-1) estão relacionados à síndrome antifosfolípido primária ou secundária a outras DDTCs (LES, ES).

Observam-se os anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM) em pacientes com síndrome de Goodpasture e eventualmente naqueles com glomerulonefrite crescêntica e após transplante renal. Quando medido por imunofluorescência indireta, apresenta sensibilidade de 80 a 90% para a síndrome e, quando por Elisa, em mais de 95%. Pode-se utilizá-lo para o acompanhamento terapêutico.

A enzima conversora da angiotensina (ECA) é produzida pelas células epitelioides do granuloma sarcoide. Sua dosagem, no passado, foi utilizada para monitoração dos pacientes com sarcoidose, uma vez que apresenta níveis elevados (maior do que 35 UI/L em adultos) em 40 a 80% dos pacientes com doença em atividade e ocorre redução com a melhora clínica.¹⁷ Entretanto, corticoides sistêmicos suprimem sua atividade; logo, um aumento do nível sérico pode estar relacionado à redução do corticoide, e não à exacerbação da doença. Pode também apresentar níveis elevados em 11% dos pacientes com doença inativa e naqueles com outras doenças, como silicose, beriliose, amiloidose, tuberculose, insuficiência renal crônica, diabetes, hipertireoidismo, PH, pneumonite intersticial linfocítica e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Portanto, não é específica para estabelecer a ocorrência de sarcoidose e não deve ser utilizada para tomar decisões terapêuticas.

A pesquisa de precipitinas séricas para antígenos de mofo e de pássaros não está disponível no Brasil, mesmo em laboratórios de referência. Essa pesquisa é solicitada quando há história de exposição sugestiva, por meio da dosagem de um painel de precipitinas dos antígenos mais comuns. A sensibilidade do teste é elevada, mas um resultado negativo não descarta o diagnóstico. Além disso, um resultado positivo deve ser interpretado no contexto clínico, pois pode significar somente sensibilização ao antígeno, mas não necessariamente a ocorrência da doença.¹⁸

A dosagem de peptídeos natriuréticos, como o peptídeo natriurético tipo B (BN) ou o N-terminal do proBNP, pode ser útil para pacientes com dispneia aguda e infiltrado pulmonar para possibilitar diferenciação entre causas cardíacas e pulmonares. Nos casos de DPPD crônica, pode auxiliar a detecção e a estratificação de risco quando há hipertensão pulmonar associada à doença de base.

Na Tabela 105.6, são apresentadas as principais alterações no exame físico e em exames laboratoriais que podem sugerir uma etiologia específica das DPPDs.

■ Análise do escarro

Análises microbiológicas para bactérias, micobactérias e fungos no escarro podem ser suficientes para estabelecer o diagnóstico quando analisadas juntamente com os quadros clínico e radiológico. A citologia do escarro, observando o perfil inflamatório e a existência de células malignas e de inclusões virais, também pode auxiliar ou confirmar o diagnóstico. A indução do escarro por meio de solução salina hipertônica tem sido um bom método para o diagnóstico de tuberculose quando o escarro espontâneo apresenta resultado negativo ou não há material. Análises por biologia molecular (para *mycobacterium tuberculosis* e outros agentes) podem ser mais sensíveis e proporcionar um resultado mais rápido do que a cultura, embora possa haver problema em relação à contaminação.

■ Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar são pouco significativos para o diagnóstico, sendo, entretanto, importantes para o acompanhamento do paciente e da resposta à terapia. Em várias DPPDs, também apresentam relação com o prognóstico.

O padrão funcional típico das DPPDs é a restrição, do ponto de vista mecânico, e a dificuldade de realizar trocas gasosas. A espirometria evidencia redução proporcional da capacidade vital forçada e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (consequentemente com índice de Tiffeneau e fluxos expiratórios normais ou elevados), confirmados pela medida dos volumes pulmonares, a qual apresenta diminuição da capacidade pulmonar total (CPT). Em geral, o padrão é de restrição intrapa-

TABELA 105.6 Sinais clínicos e alterações em exames laboratoriais sugestivos de etiologias específicas das doenças pulmonares parenquimatosas difusas

Sinal clínico ou resultado laboratorial	Doenças específicas
Hipertensão arterial sistêmica	DDTC, síndrome de Goodpasture, granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica
Eritema nodoso	Sarcoidose, DDTC
Heliótropo	Dermatomiosite
Telangiectasias	Esclerose sistêmica
Calcinose	Esclerose sistêmica, dermatopolimiosite
Fenômeno de Raynaud	DDTC, FPI
Vasculite cutânea	Granulomatose de Wegener, AR, LES, poliangeíte microscópica
Nódulos subcutâneos	AR, vasculites
Ceratoconjuntivite seca	Síndrome de Sjögren, DDTC
Uveíte	Sarcoidose, espondilite anquilosante, DDTC
Aumento de glândula salivar	Sarcoidose, síndrome de Sjögren
Linfoadenomegalia	Sarcoidose, linfangite carcinomatosa, linfoma, pneumonite intersticial linfocítica
Hepatoesplenomegalia	Sarcoidose, histiocitose X, DDTC, amiloidose, linfoma, pneumonite intersticial linfocítica
Nefropatia	DDTC, granulomatose de Wegener, síndrome de Goodpasture, sarcoidose, poliangeíte microscópica, amiloidose, induzida por fármacos
Envolvimento osteoarticular	DDTC, sarcoidose, linfangite carcinomatosa, histiocitose X, granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica
Alterações neurológicas	Sarcoidose, linfangite carcinomatosa, esclerose tuberosa, DDTC, granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica
Anemia	DDTC, FPI, sarcoidose, induzida por fármaco, linfangite carcinomatosa, hemorragia alveolar
Leucopenia	DDTC, sarcoidose, linfoma, induzida por fármaco
Eosinofilia	Sarcoidose, induzida por fármaco, pneumonia eosinofílica, vasculites
Plaquetopenia	DDTC, FPI, induzida por fármaco, sarcoidose
Autoanticorpos	DDTC, vasculites, síndrome de Goodpasture, sarcoidose, FPI, silicose, asbestose, pneumonite intersticial linfocítica
Hipercalcemia	Sarcoidose, linfangite carcinomatosa
LDH elevada	FPI, proteinose alveolar, pneumonite intersticial aguda, pneumocistose

renquimatosa quando há redução proporcional da CPT e do volume residual (VR), uma vez que é causada por retração do parênquima pulmonar e redução de todos os seus volumes. As doenças como a polimiosite e o LES, que causam restrição extraparenquimatosa por fraqueza diafragmática, apresentam VR percentualmente menos reduzido (ou de forma ocasional entre normal e elevado) do que a CPT.⁴

A dificuldade de troca gasosa é a manifestação funcional mais precoce que ocorre nos pacientes com DPPD. Do ponto de vista clínico, é identificada por meio da medida da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DCO), a qual está reduzida antes dos sintomas e das alterações na espirometria. A dessaturação durante

o exercício também indica dificuldade de troca gasosa. Esta pode ser identificada no teste de caminhada de seis minutos, que, além de avaliar a oxigenação, permite quantificar a capacidade física do paciente pela medida da distância percorrida. Utiliza-se o teste cardiopulmonar do exercício (ergoespirometria) geralmente para avaliar a dispneia inexplicada, podendo sugerir a necessidade de investigar DPPD não suspeita, e também para monitorar a evolução do paciente.¹⁹

Alguns achados obtidos por meio das provas de função pulmonar podem sugerir um subgrupo de etiologias específicas. O aumento dos valores da Dco pode ser um indício de hemorragia alveolar. Já a existência de uma DPPD confirmada por exames radiológicos junto com as

provas de mecânica pulmonar (espirometria e volumes) com resultado normal ou padrão obstrutivo ocorre em poucas doenças, tais como pneumonite por hipersensibilidade, sarcoidose (sobretudo nos estágios I e II), pneumonia em organização criptogênica, doenças císticas (linfangioleiomiomatose, histiocitose X pulmonar), doenças predominantemente alveolares (pneumocistose, hemorragia alveolar, proteinose alveolar), bronquiolite constrictiva, doença intersticial associada à bronquiolite respiratória e combinação de fibrose e enfisema pulmonar no mesmo paciente.

■ Exames radiológicos

A investigação complementar inicia-se geralmente pela radiografia de tórax (necessária para o diagnóstico sintromico), que evidencia infiltrado em vários lobos, homogeneamente ou não, de padrão intersticial e/ou alveolar. Atualmente, a maioria dos pacientes é submetida à tomografia computadorizada de tórax com técnica de alta resolução (TCAR) para complementar a investigação, pois esse exame é mais sensível do que o raio X convencional, possibilita estabelecer alguns diagnósticos que apresentam padrão típico, estreita o diagnóstico diferencial, tem implicações prognósticas e auxilia na escolha do local para a realização de eventual biópsia pulmonar.²⁰ É essencial que o clínico tenha um bom treinamento para a interpretação da radiologia torácica, sobretudo se, na sua prática diária, atender pacientes com doença respiratória, não se limitando apenas a ler o laudo do radiologista, mas sim correlacionando essas informações com sua impressão clínica e radiológica. Cerca de 10% dos pacientes com DPPD podem apresentar o resultado do raio X de tórax normal e, mais remotamente, também o da TC.²¹ Algumas técnicas complementares na TC podem ser úteis, tais como injeção de contraste (melhor visualização dos linfonodos e das massas mediastinais), cortes em inspiração e expiração (observação de alçapamento aéreo) e obtenção das imagens em decúbito dorsal e ventral (descarta a possibilidade de infiltrados gravitacionais sem significado clínico). A causa mais comum dessa situação é a PH. Então, uma radiografia normal não possibilita que o médico exclua o diagnóstico de DPPD se há um contexto apropriado. É fundamental comparar o exame radiológico atual com anteriores se estes estiverem disponíveis.

Inicialmente, no raio X de tórax, é necessário diferenciar o predomínio de componente alveolar (nódulos de 7 a 12 mm, limites mal definidos, coalescem precocemente, com broncograma aéreo, volume pulmonar mantido) de componente intersticial (nódulos menores do que 3 a 6 mm, limites definidos, não coalescem ou o fazem tardiamente, simétricos e sem broncograma aéreo, redução volumétrica do pulmão, áreas de faveolamento, linhas de Kerley). Na TCAR, o infiltrado intersticial pode ser melhor

caracterizado como padrão nodular (este subdividido em nódulos perilinfáticos, randômicos e centrolobulares), padrão septal (i. é., espessamento dos septos interlobulares), padrão reticular (espessamento dos septos intralobulares) e padrão cístico. Alguns sinais adicionais também são úteis para sugerir diagnósticos diferenciais, tais como vidro fosco (opacidade que ainda permite a visualização dos vasos no seu interior), consolidação (opacidade que apaga a imagem dos vasos no seu interior), perfusão em mosaico (áreas de vidro fosco alternadas com áreas hipo ou normodensas, que sugerem doença bronquiolar ou da circulação pulmonar), pavimentação em mosaico (áreas em vidro fosco com septos interlobulares espessados), nódulos centrolobulares com árvore em brotamento (sinal de envolvimento da via aérea distal), bandas parenquimatosas (opacidades lineares em direção à pleura), linha subpleural, bronquiectasias/bronquiolectasias de tração, sinal do halo (consolidação circundada por vidro fosco), placa pleural e faveolamento (cistos empilhados na região subpleural, que representa estágio terminal de uma DPPD).

A cintilografia com gálio pode ser útil para o diagnóstico de sarcoidose quando o paciente apresenta lesões extrapulmonares e raio X de tórax normal ou inconclusivo. O padrão panda-lambda sugere o diagnóstico. Embora tenha sido muito utilizada no passado para acompanhamento dos pacientes com sarcoidose, a cintilografia com gálio não apresenta associação com a evolução da doença e com a resposta terapêutica. O uso da tomografia por emissão de pósitron com fluordesoxiglicose F18 tem sido estudado para diferenciar a FPI de outras doenças intersticiais, mas os resultados são incipientes. Com as técnicas atuais, a ressonância magnética é pouco significativa para a avaliação da maioria dos pacientes com DPPD.²²

Na Tabela 105.7, constam os principais achados radiológicos das DPPDs.^{20,21,23}

■ Exames invasivos

Quando não se estabelecer o diagnóstico por meio de exame clínico, padrão radiológico e exames laboratoriais não invasivos, recomenda-se a realização de endoscopia respiratória com lavado broncoalveolar (LBA), com ou sem biópsia. Esse exame é realizado sob sedação e associado a baixas taxas de complicação quando o preparo é adequado.

O LBA, realizado com técnica padronizada (instilação de 100 a 200 mL de soro fisiológico pelo broncoscópico flexível e aspiração de, pelo menos, 40% desse volume), é útil para estabelecer diagnóstico específico ou mesmo para evidenciar um padrão citológico que restringe as possíveis causas. A identificação de germes específicos, por exemplo, histoplasma, confirma o diagnóstico. Entretanto, em algumas situações, é obrigatória a correlação clínica, já que pode haver colonização, mas não necessariamente infec-

TABELA 105.7 Diagnóstico diferencial dos achados radiológicos das doenças pulmonares parenquimatosas difusas

Achado radiológico	Etiologias mais comuns
Padrão do infiltrado	
Infiltrado intersticial nodular perilinfático	Sarcoidose, linfangite carcinomatosa, amiloidose, PIL, silicose, pneumoconiose de mineradores, sarcoma de Kaposi
Infiltrado intersticial nodular randômico	Tuberculose miliar, metástase pulmonar hematogênica miliar (p. ex., neoplasia de tireoide, hipernefroma, melanoma, mama), micose miliar, talcose
Infiltrado intersticial nodular centrolobular	Bronquiolite infecciosa, PH, tuberculose endobrônquica, ABPA, histiocitose X, silicose, PIL, hemorragia alveolar, carcinoma bronquioloalveolar
Infiltrado intersticial septal	Edema pulmonar intersticial, linfangite carcinomatosa, sarcoidose, linfoma, PIL, fibrose pulmonar, hemorragia alveolar, síndrome de Churg-Strauss, rejeição aguda em transplante pulmonar, amiloidose, doença pulmonar veno-oclusiva
Infiltrado intersticial reticular	FPI, PIL, PINE, asbestose, fibrose pulmonar relacionada a medicamentos
Padrão cístico	Linfangioleiomiomatose, granuloma eosinofílico, esclerose tuberosa, pneumocistos, pneumonite intersticial linfocítica, síndrome de Sjögren
Opacidades alveolares difusas	Tuberculose pulmonar, hemorragia pulmonar (vascular), pneumonite por aspiração, proteinose alveolar, pneumonia eosinofílica crônica, infecções difusas, linfoma, edemas pulmonares, carcinoma bronquioloalveolar, SDRA
Infiltrado com volumes pulmonares preservados ou aumentados	Linfangioleiomiomatose, esclerose tuberosa, histiocitose X, pneumonia por hipersensibilidade, sarcoidose (tipo III), bronquiolite obliterante, fibrose pulmonar idiopática e tabagismo (com ou sem DPOC), doenças alveolares
Infiltrados migratórios	Síndrome de Churg-Strauss, aspergilose broncopulmonar alérgica, eosinofilia intersticial pulmonar, BOOP
Infiltrados recorrentes nas mesmas localizações	Pneumonia eosinofílica crônica*, POC, induzidos por fármacos, pneumonite actínica
Radiografia de tórax normal (eventualmente TC também normal)	Fibrose pulmonar idiopática (inicial), sarcoidose, PH, broquiolite respiratória
Localização do infiltrado	
Infiltrado predominante nos terços superiores	Silicose, tuberculose, sarcoidose (tipo III e IV), histiocitose X, beriliose, espondilite anquilosante, nódulos reumatoides, PH crônica, pneumonia eosinofílica crônica, pneumonite por amiodarona
Infiltrado predominante nos terços médios	Sarcoidose, paracoccidioidomicose, pneumocistose, proteinose alveolar, hemorragia alveolar, pneumonite lúpica
Infiltrado predominante nos terços inferiores	Fibrose pulmonar idiopática, colagenoses (esclerose sistêmica, artrite reumatoide, polimiosite), asbestose, hemossiderose, linfangite carcinomatosa, PH
Achados adicionais	
Perfusão em mosaico	Bronquiolites, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
Pavimentação em mosaico ("pavimentação maluca")	Carcinoma bronquioloalveolar mucinoso, pneumocistose, sarcoidose, PINE, pneumonia em organização, proteinose alveolar, pneumonia lipídica, SDRA, hemorragia alveolar
Linhas de Kerley	ICC, estenose mitral, sarcoidose, pneumoconiose, linfoma, amiloidose, hemossiderose, fibrose pulmonar idiopática, pneumocistose, doença pulmonar veno-oclusiva, linfangioleiomiomatose
Pneumotórax	Granuloma eosinofílico, linfangioleiomiomatose, esclerose tuberosa
Envolvimento pleural (derrame ou espessamento)	Asbestose, DDTC (artrite reumatoide, lúpus, exceto polimiosite), sarcoidose, linfangite carcinomatosa, quilotórax por linfangioleiomiomatose, pneumonite por nitrofurantoína

[Continua]

TABELA 105.7 Diagnóstico diferencial dos achados radiológicos das doenças pulmonares parenquimatosas difusas (continuação)

Achado radiológico	Etiologias mais comuns
Sinais de hipertensão pulmonar	Doença pulmonar veno-oclusiva, collagenoses (doença mista do tecido conectivo, CREST, esclerose sistêmica, lúpus), doença da valva mitral, fibrose pulmonar avançada
Linfadenopatia mediastinal ou hilar	Sarcoidose, ^{***} linfoma, linfangite carcinomatosa, beriliose, ^{**} silicose, ^{**} DDTC (eventual), induzida por fármacos (fenitoína), granulomatoses (TB, histoplasmose), ² pneumonite intersticial linfocítica

ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; PINE, pneumonite intersticial não específica; PIL, pneumonite intersticial linfocítica; POC, pneumonia em organização criptogênica; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; CREST (Calcinose, Raynaud, dismetilidade Esofágica, eSclerodactilia, Telangiectasia); TB, tuberculose.
* A pneumonia eosinofílica crônica pode apresentar aspecto característico de edema pulmonar negativo (infiltrado somente periférico que poupa as zonas medulares).
** Podem ser calcificadas. A calcificação tipo casca de ovo (*egg-shell*) sugere silicose.
*** A linfadenopatia hilar bilateral e simétrica indica sarcoidose, embora haja casos de linfoma ou outras granulomatoses.

ção, tais como nos casos em que são observados *Aspergillus*, bactérias piogênicas ou BAAR (que, além da tuberculose, podem ocorrer nas micobacterioses não tuberculosas ou de forma eventual na nocardiose). A existência de células malignas no LBA configura envolvimento do espaço aéreo pela neoplasia, tipicamente no carcinoma bronquiolo-alveolar, embora possa, de modo não tão frequente, ser observada na linfangite carcinomatosa em fase avançada.

O lavado hemorrágico em sucessivas alíquotas indica hemorragia alveolar difusa (idiopática, DDTC – LES, infecção por leptospirose, citomegalovirose, neoplasia – carcinoma bronquioloalveolar, congestão crônica – estenose mitral, ICC grave), sobretudo quando associado à pesquisa de macrófagos com hemossiderina positiva (mais de 20%). Se possível, deve-se quantificar essa pesquisa com o índice de Gold, que é positivo quando há envolvimento de mais de 150 células por campo. A pesquisa de cristais (realizada com luz polarizada) pode indicar a exposição a metais pesados (sílica, asbesto), mas não necessariamente doença (pneumoconiose). Líquido floculento, associado a material amorfo positivo à coloração Ácido periódico Schiff (do inglês, *periodic acid Schiff* [PAS] ou glóbulos amorfos basofílicos na coloração de Giemsa, sugerem proteinose alveolar, mas também podem ocorrer em casos de pneumocistose. Uma coloração específica que evidencia substância lipídica pode indicar pneumonia lipídica, que ocorre nos processos aspirativos pulmonares recorrentes.

O LBA normal é composto quase totalmente por macrófagos alveolares. Entretanto, em várias DPPDs, a citologia é alterada. Pode haver eosinocitose, observada em casos de reações a fármacos, parasitoses e pneumonias eosinofílicas. Uma contagem de eosinófilos maior do que 50% indica fortemente pneumonia eosinofílica. Já uma contagem de neutrófilos maior do que 50% (sobretudo maior do que 65%) sugere acentuadamente dano alveolar difuso ou infecção supurativa. Neutrocitose, em nível me-

nor, é verificada na maioria dos pacientes com FPI, sendo fator prognóstico, mas não indicando futura resposta à terapia. Linfocitose (contagens maiores do que 25%), denominada às vezes de alveolite, ocorre em casos de doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, PH, beriliose), DDTC, reação a fármacos, infecção viral e pneumonite não específica em fase celular. Quando as contagens de linfócitos são maiores do que 50%, geralmente a causa é a PH ou, mais raramente, a pneumonite intersticial linfocítica (primária ou associada à collagenose). A existência de plasmócitos pode sugerir PH (sobretudo associado a macrófagos vacuolados), pneumonia por *Legionella* ou *Pneumocystis jiroveci*, linfoma não Hodgkin ou pneumonia eosinofílica crônica. O aumento de mastócitos no LBA pode ocorrer em pacientes com tuberculose, linfomas, FPI, asma e, menos frequentemente, sarcoidose.^{14,24}

A imunofenotipagem do LBA pode diferenciar linfócitos CD4 de CD8, sendo a relação maior do que 3,5 sugestiva de sarcoidose, e a menor do que 1, de PH. A dosagem repetida de linfócitos CD4 no LBA foi utilizada, no passado, para monitoração dos pacientes com sarcoidose, mas apresenta muita variabilidade e não é mais recomendada pela maioria dos centros. A imunofenotipagem pode também identificar células CD4 positivas, isto é, histiócitos, que são células normais, mas que, em pacientes com suspeita clínica de granuloma eosinofílico (também denominado histiocitose X pulmonar, histiocitose de células de Langerhans), quando em percentual maior do que 3%, sugerem fortemente o diagnóstico (ocorre em mais de 50% dos pacientes com essa doença). Os histiócitos também são positivos para o marcador S100.

Na Tabela 105.8, há os principais achados obtidos no lavado broncoalveolar broncoscópico.

Nos casos de doenças com padrão bronquiolocêntrico, como a sarcoidose, recomenda-se também a realização concomitante ao LBA de biópsia pulmonar broncoscópica (transbrônquica) (Tab. 105.9). Devem-se obter quatro a seis

fragmentos (eventualmente até dez) que incluam parênquima pulmonar. A complicação mais temida é o pneumotórax, uma vez que pacientes com DPPD mais extensa podem apresentar dificuldade para expandir novamente os pulmões mesmo com drenagem torácica, tendo em vista a complacência pulmonar reduzida. Os fragmentos são colocados em formol para que seja realizada análise histo-

lógica e eventualmente algumas peças em soro fisiológico para avaliação microbiológica e lâminas de *imprint* para citologia. Nos pacientes com DPPD não bronquiocêntrica (p. ex., FPI), ou nos casos inconclusivos, a biópsia, quando necessária, deve ser realizada cirurgicamente, desde que não haja contraindicações (Quadros 105.1 e 105.2). O ideal é que esse procedimento seja feito por videocirurgia (VATS – videotoracoscopia), embora biópsia “a céu aberto” por minitoracotomia também seja um procedimento seguro. Devem ser obtidos três a quatro fragmentos de segmentos diferentes com pelo menos 3 cm de profundidade, evitando áreas com faveolamento já estabelecidos. A mortalidade associada à biópsia pulmonar cirúrgica é inferior a 1%, e a morbidade, menor que 3%.^{9,25}

A biópsia pulmonar transtorácia é um método pouco utilizado na investigação de DPPD, mas pode ser útil na de lesões com componente periférico (p. ex., POC).

Realiza-se comumente mediastinoscopia para o diagnóstico da sarcoidose quando há envolvimento dos

TABELA 105.8 Principais etiologias estabelecidas pelo lavado broncoalveolar broncoscópico	
Padrão	Etiologias mais comuns
Diagnóstico específico	Carcinoma bronquioloalveolar, histiocitose X pulmonar, linfangioleiomiomatose, proteinose alveolar, hemorragia alveolar, tuberculose endobrônquica, pneumocitose, outras infecções
Eosinofílico	Reação a fármacos, pneumonia eosinofílica idiopática, parasitoses pulmonares, síndrome de Churg-Strauss, doença de Hodgkin, LES
Neutrofílico	FPI, pneumonia piogênica, pneumonia aspirativa, infecção piogênica, SDRA, agudização de DDTC
Linfocítico*	PH, sarcoidose, PIL, DDTC, linfomas, tuberculose, viroses, silicose, pneumonite actínica
Não inflamatório	PID, fase crônica da PH
* Relação CD4 e CD8 superior a 2 é mais comum na sarcoidose, enquanto relação inferior a 1 sugere PH, principalmente se o percentual de linfócitos for maior do que 50%.	

TABELA 105.9 Utilidade da biópsia pulmonar broncoscópica no diagnóstico das DPPDs		
Muito útil	Ocasionalmente útil	Não útil
Sarcoidose	Histiocitose X	FPI
Linfangite carcinomatosa	Amiloidose	PINE
Proteinose alveolar	Linfoma pulmonar	Outras pneumnites idiopáticas
Carcinoma bronquioloalveolar	Granulomatose de Wegener	
Pneumonia eosinofílica	Capilarite pulmonar	
Berilioose	PH	
	Pneumonite intersticial linfocítica	

QUADRO 105.1 Características que podem sugerir a necessidade de biópsia pulmonar cirúrgica
<ul style="list-style-type: none">• Idade inferior a 50 anos• Duração da doença de menos de três meses• Sintomas sistêmicos (febre, emagrecimento, sudorese)• Apresentações não usuais (hemoptise, vasculite periférica)• Pneumotórax recorrente• Histórico familiar de FPI inexistente• Raio X de tórax normal, linhas B de Kerley sem causa óbvia, progressão rápida• TCAR com opacidades nodulares ou esparsas, vidro despolido difuso, adenomegalias mediastinais ou hilares• Rápida piora das provas de função pulmonar• Biópsia pulmonar broncoscópica ou LBA normais ou inespecíficos

QUADRO 105.2 Contraindicações para a realização de biópsia cirúrgica nas doenças pulmonares periféricas difusas
<ul style="list-style-type: none">• Pulmão “terminal”• Disfunção pulmonar acentuada• CVF < 50% do previsto• VEF₁ < 1 L• DCO ≤ 30% do previsto• PaO₂ < 55 mmHg• PaCO₂ elevada• Uso crônico de oxigenoterapia• Hipertensão pulmonar• Risco cardiovascular elevado• Uso de imunossupressores• Suspeita de exacerbação da FPI
CVF, capacidade vital forçada; VEF ₁ , volume expiratório forçado no 1º segundo; DCO, coeficiente de difusão para o monóxido de carbono; PaO ₂ , pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO ₂ , pressão parcial arterial de gás carbônico.

linfonodos mediastinais, permitindo acessar as cadeias paratraqueais e pré-carinais. Indica-se, eventualmente, a mediastinotomia esquerda (procedimento de Chamberlain) para obtenção de material na estação pré-vascular e/ou aortopulmonar. Caso haja linfadenopatia periférica, hepatomegalia, envolvimento neural ou de medula óssea, a biópsia desses locais pode estabelecer o diagnóstico de uma doença sistêmica com envolvimento pulmonar (sarcoidose, tuberculose miliar, histoplasmose, neoplasia metastática). Para escolher o local que a biópsia será realizada, devem-se considerar a possibilidade de diagnóstico e o fato de o procedimento ser invasivo.

■ Algoritmo de investigação

Não havendo infecção e neoplasia, os clínicos reconhecem as DPPDs como uma síndrome com as seguintes características: dispneia ao esforço; infiltrado pulmonar difuso no raio X de tórax; alterações fisiológicas, incluindo restrição pulmonar, redução da capacidade de difusão e hipoxemia em repouso ou ao esforço; vários fatores histológicos de inflamação e fibrose do parênquima.¹ Divide-se a investigação dessa síndrome no estabelecimento do diagnóstico etiológico e na avaliação da gravidade do comprometimento atual.

Fundamenta-se a investigação da causa da DPPD em uma anamnese minuciosa, estabelecendo-se inicialmente o contexto clínico apropriado (doença aguda vs. crônica, pacientes imunodeprimidos vs. imunocompetentes). Uma revisão criteriosa de exposições (domésticas, ocupacionais e recreacionais), hábito tabágico, achados relacionados à DDTC e a outras doenças sistêmicas (p. ex., granulomatoses infecciosas e neoplasias) e uso de fármacos revelam a maioria das causas das DPPDs. Resultados de exames laboratoriais podem aumentar a probabilidade de algumas doenças, como hipercalcúria na sarcoidose e positividade para autoanticorpos nas DDTCs. Adicionalmente ao raio X de tórax, realiza-se a TCAR na maioria dos pacientes, e sua análise detalhada, estabelecendo padrões de comprometimento e procura de achados específicos, é essencial para o prosseguimento da investigação. É frequente a necessidade de obtenção de material biológico para o diagnóstico, em geral por endoscopia, pelo LBA, e, em alguns casos, de biópsia broncoscópica. Alguns desses pacientes necessitarão de biópsia pulmonar cirúrgica (ou biópsia de outro sítio comprometido).

Deve-se ressaltar que, em pacientes com DDTC, pneumoconioses ou pneumopatias induzidas por fármacos que apresentam quadro clínico e tomográfico característicos, não é necessário executar biópsia (seja endoscópica ou cirúrgica), a menos que haja suspeita de outra doença ou condição associada.

O Quadro 105.3 e a Figura 105.4 destacam os aspectos fundamentais na abordagem das DPPDs.

QUADRO 105.3 Pontos essenciais na investigação das doenças pulmonares periféricas difusas

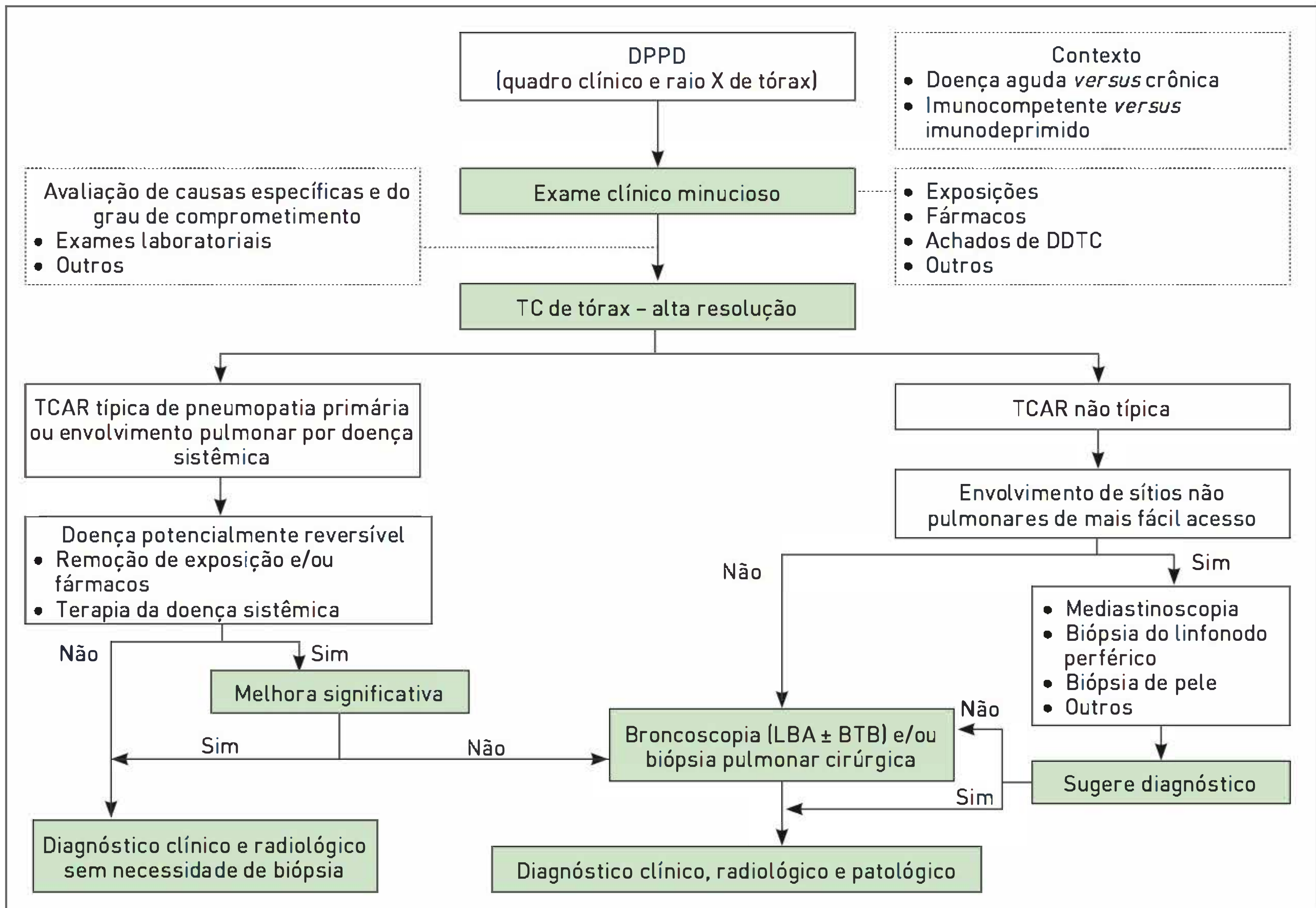
- Identificar imunodepressão.
- Estabelecer o tempo de instalação dos sintomas (agudo ou não).
- Revisar minuciosamente exposições ocupacionais, domiciliares ou recreacionais atuais e prévias.
- Revisar minuciosamente o uso de fármacos atuais e prévios.
- Observar sintomas e sinais de doenças sistêmicas (DDTC, neoplasias e infecções).
- Avaliar sinais clínicos, radiológicos e funcionais de comprometimento significativo (sinais de restrição moderada/grave, hipoxemia, hipertensão pulmonar).
- Avaliar se há achados radiológicos típicos de uma doença específica.
- Definir a necessidade de biópsia pulmonar (broncoscópica e/ou cirúrgica), considerando rendimento diagnóstico e risco do procedimento.
- Realizar uma discussão conjunta entre o clínico, o radiologista e o patologista para firmar um diagnóstico integrado.

TRATAMENTO

O tratamento das DPPDs é bastante variável, conforme a etiologia específica, seja relacionada à doença pulmonar de etiologia específica (p. ex., antifúngicos para paracoccidioidomicose) ou ao tratamento da doença sistêmica com envolvimento pulmonar (p. ex., quimioterapia para linfangite carcinomatosa por câncer de mama, antimicrobianos na tuberculose miliar, imunomoduladores no envolvimento pulmonar por DDTC). No entanto, algumas recomendações gerais podem ser feitas.²⁶

■ Afastamento de exposições

Abolir, ou pelo menos reduzir, as exposições é o tratamento principal para pacientes com doenças relacionadas às exposições. Também é importante sua realização em casos de outras doenças, a fim de evitar lesão adicional à doença de base. A maioria dos pacientes com PH apresenta resolução completa (se a doença é aguda ou subaguda) ou, pelo menos, estabilização após cessada a exposição, sendo que apenas uma parcela necessita de tratamento farmacológico adicional. Nos casos de pneumoconioses, também a interrupção da exposição evita que a doença progrida de forma mais rápida, embora o metal já inalado não possa ser depurado e continue a causar lesão pulmonar. A cessação do tabagismo é essencial para todos os pacientes, e para aqueles com doenças relacionadas ao tabaco (p. ex., pneumonia intersticial descamativa) pode conduzir à melhora parcial das lesões em alguns casos. Nas pneumopatias induzidas por fármacos, a suspensão do medicamento em geral gera resolução do quadro, a menos que ele já seja crônico (p. ex., fibrose por amiodarona), caso em que, então,

**FIGURA 105.4**

Abordagem das doenças pulmonares parenquimatosas difusas.
LBA, lavado broncoalveolar; BTB, biópsia transbrônquica.

a interrupção evita lesão adicional. Em raros casos, não é possível suspender o fármaco (doença grave e sem alternativa terapêutica), devendo o paciente utilizar a menor dose possível e tratar a pneumopatia concomitantemente (em geral com corticoide sistêmico).

■ Medidas gerais

Várias medidas são importantes. É fundamental evitar lesões pulmonares adicionais, sendo, portanto, fundamental a cessação absoluta do tabagismo. Além disso, a realização de vacinas para *influenza* e pneumococo pode reduzir a incidência de doenças infecciosas associadas. O suporte nutricional visa a evitar desnutrição e sobrepeso. A incidência de depressão e ansiedade é elevada, sendo relevante o acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico. O tratamento das comorbidades, que são frequentes (p. ex., diabetes, hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica), pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A osteoporose é comum em pacientes que utilizam cronicamente corticoide, sendo importante o uso preventivo de cálcio, vitamina D

e, de forma eventual, bifosfonados ou outros inibidores da reabsorção óssea. Também se deve efetuar o manejo sintomático do *cor pulmonale* secundário à pneumopatia com diuréticos, eventualmente digitálicos e raramente sangria terapêutica. A terapia com fármacos específicos para hipertensão pulmonar (inibidores da fosfodiesterase, antagonistas da endotelina e análogos das prostaglandinas), em pacientes com DPPD, ainda não está comprovada. Já que muitos pacientes com DPPD utilizam imunossupressores, devem-se administrar periodicamente anti-helmínticos para evitar uma infestação maciça (p. ex., *estrongiloidíase* sistêmica), realizar quimioprofilaxia para casos de tuberculose, quando indicada, e profilaxia com cotrimoxazol (a menos que haja alergia à sulfa) para pacientes com pneumocistose que utilizem esquemas mais imunossupressores (p. ex., corticoide associado à ciclofosfamida).

■ Oxigenoterapia

Embora não haja estudos específicos realizados em pacientes com DPPD, seguem-se as mesmas indicações

de oxigenoterapia dos pacientes com DPOC ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg ou $\text{SatO}_2 \leq 88\%$, ou presença de *cor pulmonale* com PaO_2 56 a 59 mmHg ou SatO_2 de 89%).

■ **Reabilitação pulmonar**

Programas de reabilitação pulmonar são menos frequentes para pacientes com DPPD do que para pacientes com DPOC e geralmente são subutilizados. A falta de condicionamento físico é frequente, como em outras pneumopatias crônicas, e está associado à limitação das atividades da vida diária e da qualidade de vida. Deve-se adaptar o nível de treinamento às condições dos pacientes. Recomenda-se o uso de oxigenoterapia adicional para os que dessaturam durante o exercício.

Além dos exercícios físicos, o programa de reabilitação engloba aspectos nutricionais, psicológicos e educativos. A integração entre os participantes auxilia os pacientes no entendimento e na aceitação de sua doença. Os programas em geral duram de 8 a 12 semanas, seguidos de um período de manutenção a longo prazo.

■ **Tratamento farmacológico**

Corticoides. Os corticoides sistêmicos são os fármacos mais utilizados para o tratamento de muitas DPPDs, tendo em vista o componente inflamatório presumido. No manejo de pacientes ambulatoriais, utiliza-se prednisona, 0,5 a 1 mg/kg/dia, (ou equivalente) em dose única diária. Deve-se reduzir essa dose progressivamente até que se consiga estabelecer a mínima dose possível (p. ex., 10 mg ao dia) ou idealmente até a sua suspensão. Em casos de doenças como a sarcoidose, o corticoide pode ser utilizado em dias alternados. Os efeitos adversos são bem conhecidos: hiperglicemia, hipertensão, osteoporose, catarata, fragilidade cutânea, obesidade, infecções, entre outros. As medidas específicas de monitoração e terapia para pacientes com essas condições devem ser realizadas paralelamente. Nos pacientes com agudização de DPPD, às vezes se utiliza pulsoterapia com corticoide (500 a 1.000 mg ao dia, por 3 a 5 dias). No Quadro 105.4, estão discriminadas as doenças que apresentam resposta favorável e desfavorável à corticoterapia.^{2,25}

Os corticoides inalatórios são menos administrados, sendo empregados em geral quando há hiper-responsividade brônquica associada às DPPDs (p. ex., na sarcoidose).

Imunossupressores. Os imunossupressores (não corticoides) mais utilizados nas DPPDs são a azatioprina, a ciclofosfamida e o metotrexato, cuja opção depende do contexto clínico.^{27,28} Na FPI, a rara e discutível resposta ao tratamento imunossupressor pode demorar três a seis meses, embora seja possível que os sintomas melhorem

QUADRO 105.4 Doenças pulmonares parenquimatosas difusas e resposta ao uso de corticoide

Geralmente responde ao uso de corticoide	Não responde ao uso de corticoide
<ul style="list-style-type: none">• Sarcoidose• PH aguda• Pneumonia eosinofílica aguda e crônica• Pneumonite induzida por fármacos• Pneumonite intersticial não específica (celular)• Pneumonite intersticial descamativa (subgrupo)• Doença intersticial associada à bronquiolite respiratória• Pneumonite intersticial aguda (?)• POC• Pneumonia em organização associada à DDTC• PID• PIL (secundária ou idiopática)• Vasculites e capilarites pulmonares	<ul style="list-style-type: none">• Causas ambientais (algumas)• Fibrose pulmonar idiopática• PID• Fibrose pulmonar secundária crônica e avançada• PH crônica• Fibrose crônica por radiação• Pneumonite intersticial aguda (?)• Fibrose pulmonar avançada associada à DDTC• Pneumonia em organização criptogênica (subgrupo)• Síndromes hemorrágicas pulmonares crônicas• Pneumoconioses• Histiocitose X• Linfangioleiomiomatose• Doença pulmonar veno-oclusiva

antes. Havendo estabilidade ou melhora gradual das alterações funcionais, o tratamento deve ser estendido por, no mínimo, 18 meses.⁹

Administra-se a azatioprina na dose diária de 1 a 2 mg/kg de peso, não excedendo 150 mg ao dia. Inicia-se com 25 a 50 mg ao dia, aumentando progressivamente 25 mg a cada uma a duas semanas, monitorando o hemograma e as provas de função hepática. Os principais efeitos adversos são gastrintestinais (náuseas, vômitos, dispepsia), hepatotoxicidade e supressão medular (leucopenia e plaquetopenia). O potencial de indução de neoplasia é controverso.

Utiliza-se ciclofosfamida na dose diária de 1 a 2 mg/kg de peso, não ultrapassando 150 mg ao dia. Deve-se iniciar com 25 a 50 mg ao dia, ingeridos pela manhã (orientando o paciente a urinar em até quatro horas após a dose), e aumentar 25 a 50 mg ao dia a cada duas semanas. Um esquema alternativo é a pulsoterapia mensal, na dose de 500 a 750 mg/m², intravenosa. Os principais efeitos adversos são hematológicos, gastrintestinais, alopecia, hepatotoxicidade, pneumonite, cistite hemorrágica, exacerbação de doenças virais e neoplasias secundárias. Deve-se estimular os pacientes a manter uma ingesta hídrica adequada e a vigiar a ocorrência de hematúria. No uso intravenoso, recomendam-se geralmente hidratação

vigorosa e pré-medicação com mesna, a fim de evitar cistite hemorrágica. Devem-se realizar hemograma e exame de urina antes do tratamento, quando são realizadas modificações de dose, e, depois, periodicamente. A dose cumulativa de ciclofosfamida não deve exceder 50 a 70 g, uma vez que há uma forte associação com o desenvolvimento de neoplasias, devendo o esquema imunossupressor ser feito com outra medicação.

O metotrexato é um imunossupressor utilizado com frequência em casos de artrite reumatoide. Também é administrado para pacientes com sarcoidose quando há intolerância ou falha da corticoterapia. Prescreve-se uma dose semanal inicial de 7,5 mg, aumentando-se 2,5 mg por semana até que se atinja uma dose máxima de 25 mg por semana. Recomenda-se a suplementação de ácido fólico de 5 mg, uma a duas vezes por semana. Os efeitos adversos mais comuns são alterações hematológicas, gastrinterstinais, hepáticas, pneumonite e úlceras orais. Há associação com o desenvolvimento de fibrose ou cirrose hepática, sendo que, em algumas diretrizes, embora haja controvérsia, recomenda-se a realização de biópsia hepática de vigilância quando a dose cumulativa atinge 1,5 a 2,5 g ou a cada três anos.

Outros imunossupressores (p. ex., micofenolato, rituximabe, ciclosporina, sirolimus) podem ser utilizados em situações particulares, embora as evidências estejam geralmente embasadas em casos anedóticos.

Outros fármacos. A N-acetilcisteína (NAC) é um antioxidante que aumenta os níveis de glutathione, reduzindo a liberação de radicais livres de oxigênio, os quais estão envolvidos, pelo menos parcialmente, na patogênese da FPI. Em um ensaio clínico, observou-se que a NAC, na dose de 600 mg, três vezes ao dia, associada a um esquema imunossupressor (prednisona e azatioprina), promoveu um declínio mais lento da CVF e da DCO em relação ao grupo que utilizou somente o esquema imunossupressor.²⁹

Medicamentos antifibróticos têm sido testados para o tratamento das doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes, principalmente a FPI. Entre eles, estão a colchicina, a penicilamina e o interferon gama-1b, porém os resultados não evidenciaram eficácia terapêutica. O fármaco mais promissor é a perfenidona, que apresenta ações antifibróticas, antioxidantes e anti-inflamatórias.

Outros fármacos com mecanismos de ações diversos já foram testados no tratamento da FPI e não mostraram benefício, como a bosentana, o etanercepte e o imatinibe.

Embora seja questionado, o tratamento com medicamentos empíricos do refluxo gastroesofágico tem sido recomendado para pacientes com FPI, tendo em vista a elevada prevalência e a possibilidade de eficácia terapêutica.³⁰

■ Transplante pulmonar

Deve ser considerado para pacientes com menos de 65 anos, declínio funcional progressivo e piora da dispneia (apesar de tratamento otimizado), hospitalizações repetidas por doença respiratória ou avaliação inicial que indique doença avançada (CVF menor do que 60% do previsto, DCO menor do que 40% do previsto, queda da SpO₂ para menos de 90% com exercício moderado e extensa fibrose na TCAR). É essencial a inexistência de disfunção significativa em outros órgãos e um perfil psicossocial adequado.^{11,30}

■ Tratamento da exacerbação

A exacerbação de uma DPPD é um contexto potencial de alta mortalidade. Pode ocorrer tanto em casos de FPI quanto de outras doenças pulmonares intersticiais idiopáticas ou associadas à DDTC. O manejo em geral envolve a exclusão de complicações, como pneumonia, tromboembolismo pulmonar e pneumotórax, ou descompensação de comorbidades, como insuficiência cardíaca ou coronariopatias. Geralmente o tratamento específico da exacerbação implica aumento da imunossupressão, principalmente da corticoterapia (seja por aumento da dose diária para 1 a 2 mg/kg ao dia ou por pulsoterapia com 0,5 a 1 g de metilprednisolona ao dia, durante três a cinco dias). Em alguns casos, como nos de síndromes pulmão-rim (principalmente de granulomatose de Wegener e síndrome de Goodpasture), pode haver benefício da plasmaférese. No contexto da FPI, o prognóstico é particularmente grave, atingindo mortalidade intra-hospitalar de até 65% e de mais de 90% em seis meses.^{22,31} Nos indivíduos que necessitam de suporte ventilatório invasivo, a taxa de mortalidade aproxima-se de 100%, sendo recomendado discutir com o paciente e os familiares o risco-benefício dessa terapia, considerando o prognóstico a curto e a médio prazos.

■ Acompanhamento

Devem-se avaliar periodicamente os pacientes com DPPD, em geral, a cada três a seis meses, dependendo da doença e de sua gravidade. Nas consultas, questiona-se sobre sintomas respiratórios, limitações na vida diária (escala de dispneia e classe funcional), hospitalizações, adesão à terapia, efeitos adversos dos medicamentos, aspectos nutricionais e psicológicos, o *status* tabágico (mesmo se já parou de fumar). Realizam-se os exames de controle também conforme a doença de base. Efetuam-se os exames laboratoriais (hemograma, função renal, hepática e eletrólitos) para monitoração de alguns medicamentos ou de doenças em que há alteração significativa (p. ex., cálcio sérico e urinário na sarcoidose). O teste tuberculínico deve ser executado em pacientes não reatores, antes

do início da imunossupressão, ou naqueles com doenças que predispõem à tuberculose (p. ex., silicose), mesmo que sem tratamento, a fim de avaliar a necessidade de tratamento da tuberculose latente (uso de isoniazida durante seis meses). O exame de imagem, como raio X de tórax, é realizado periodicamente, e a TCAR, quando há dúvida na evolução que justifique modificação terapêutica (considerar que a exposição à radiação é alta nas TCs). Os testes de função pulmonar também são repetidos geralmente a cada três a seis meses, como espirometria antes e após o uso de broncodilatador, capacidade de difusão pulmonar e teste de caminhada de seis minutos (gasometria arterial se a SpO_2 em ar ambiente for menor do que 93%). Realizam-se os exames cardiológicos (ECG, ecocardiograma e, em alguns casos, Holter e cateterismo cardíaco) quando haver suspeita de envolvimento cardíaco ou, pelo menos, anualmente nos indivíduos com DPPD mais avançada. Recomenda-se uma revisão oftalmológica periódica para pacientes com sarcoidose, para os que utilizam medicações tóxicas (p. ex., cloroquina) ou que têm comorbidades específicas (p. ex., diabetes).¹⁴

PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com DPPDs varia principalmente de acordo com a etiologia específica. No protótipo das DPPDs, que é a FPI, o prognóstico é extremamente grave, alterando a sobrevida média entre dois e três anos, e somente 20 a 30% dos pacientes continuam vivos após cinco anos do diagnóstico. Em geral, há fatores comuns que apresentam implicação prognóstica, como o grau de comprometimento funcional (sobretudo de capacidade vital forçada, capacidade de difusão pulmonar, hipoxemia em repouso e desempenho nos testes de exercício, tais como distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e presença de dessaturação), a intensidade das alterações radiológicas (principalmente as que indicam doença avançada, como a existência de faveolamento), os sinais clínicos ou hemodinâmicos de *cor pulmonale* e envolvimento multissistêmico pela doença de base (sistema cardiovascular e neurológico). Para algumas doenças, como a FPI, existem escores prognósticos que englobam variáveis independentes relacionadas à sobrevida.³² A evolução das DPPDs não é invariavelmente de deterioração progressiva, podendo observar-se que a ocorrência de exacerbações leva a um rápido declínio na curva de sobrevida.

DOENÇAS ESPECÍFICAS

■ Bronquiolites

As bronquiolites são doenças que envolvem a via aérea periférica (bronquíolos), podendo ou não também com-

prometer o espaço alveolar. As etiologias são diversas: infecciosas (micoplasma, vírus), fármacos, DDTc, rejeição a transplante pulmonar e idiopáticas (POC, bronquiolite folicular, bronquiolite constrictiva). Caracteristicamente apresentam um padrão obstrutivo, mas, em alguns casos, pode haver restrição por colapso precoce da via aérea. Evidenciam-se radiologicamente nódulos centrolobulares e alçapamento aéreo nos cortes em expiração e padrão de árvore em brotamento quando há lesão alveolar associada. Direciona-se o diagnóstico para a etiologia específica, geralmente envolvendo realização de broncoscopia para LBA e eventualmente biópsia transbrônquica (BTB). O tratamento também é relacionado à doença de base ou à corticoterapia/imunossupressores nos casos idiopáticos.

■ Carcinoma bronquioloalveolar (CBA)

O CBA, ou carcinoma de células alveolares, é um subtipo de adenocarcinoma e corresponde a menos de 10% das neoplasias pulmonares primárias.²⁵ O tipo A é uma forma de doença difusa e deve ser diferenciada de metástases de adenocarcinoma de mama, ovário, pâncreas e estômago. O tipo B secreta mais mucina do que o tipo A e manifesta-se de forma mais localizada (nódulo ou lesão focal). Os sintomas são dispneia, tosse seca e perda de peso. A broncorreia ocorre em alguns casos. O padrão em “pavimentação maluca”, isto é, infiltrado em vidro fosco associado a espessamento dos septos interlobulares, é um achado sugestivo (Fig. 105.5). Deve-se considerar esse diagnóstico no contexto de uma pneumonia não resolvida. O LBA apresenta resultado positivo em muitos casos, já que as células ocupam os espaços alveolares. A resposta à quimio e à radioterapia era insatisfatória no passado, mas os novos esquemas farmacológicos evidenciam mais benefício.

■ Doenças císticas

As doenças típicas são a linfangioleiomiomatose e a histiocitose pulmonar de células de Langerhans (granuloma eosinofílico). Essas condições ocorrem de forma rara e afetam, respectivamente, mulheres em idade fértil e homens jovens. A maioria dos pacientes com histiocitose é tabagista. As manifestações clínicas são variáveis, mas a ocorrência de pneumotórax deve lembrar essas doenças. Em casos de linfangioleiomiomatose, os cistos são regulares e, nos de histiocitose, são irregulares (bizarros) e com nódulos associados (Fig. 105.6 e 105.7). O envolvimento renal com forma de angiomiolipomas sugere, no contexto de doença cística pulmonar, o diagnóstico de linfangioleiomiomatose. O tratamento da histiocitose implica cessação do tabagismo e realização de quimioterapia nos casos que progridem. A terapia da linfangioleiomiomatose envolve o uso de sirolimus, na dose de 2 mg ao dia, com manutenção do nível sérico entre 5 e 15 ng/mL.²² No



FIGURA 105.5

A e B – Adenocarcinoma bronquioloalveolar mucinoso. Há infiltrado pulmonar difuso em vidro fosco com espessamento dos septos interlobulares, denominado “pavimentação maluca” (seta).

passado, utilizava-se progesterona ou tamaxifeno, embora com base em séries de casos.

■ Doenças de predomínio alveolar

O exemplo mais comum dessas doenças são as que causam hemorragia alveolar, tais como síndrome de Goodpasture, hemossiderose pulmonar, algumas vasculites pulmonares ou pneumopatias por drogas (Fig. 105.8). Nesses casos, os sintomas são dispneia e hemoptise, embora em até um terço dos pacientes possa não ser evidente exteriorização do sangramento, havendo somente o achado de anemia ferropriva. Radiologicamente, há um infiltrado alveolar, caracterizado por opacidades imprecisas e coalescentes (Fig. 105.9). Em casos de síndrome de Goodpasture, frequentemente ocorre envolvimento renal (faz parte do espectro das síndromes pulmão-rim). O anticorpo anti-membrana basal subsidia o diagnóstico, que é confirmado por achado típico de depósito de imunocomplexos na membrana basal glomerular ou alveolar. O tratamento principal é a plasmaférese e a corticoterapia. Em alguns

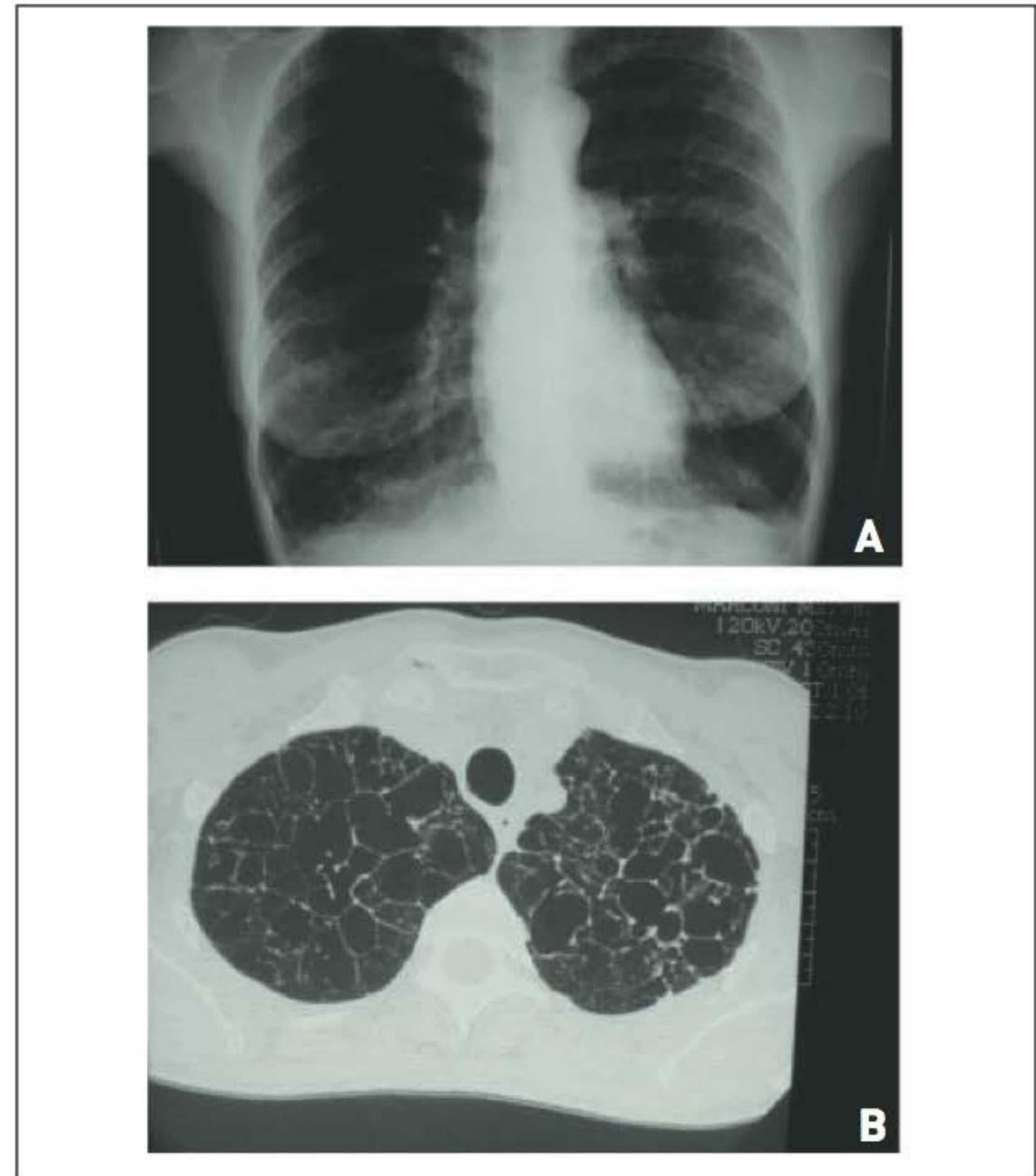


FIGURA 105.6

Histiocitose X pulmonar (granuloma eosinofílico). Múltiplos cistos de formatos irregulares são característicos dessa doença.



FIGURA 105.7

Linfangioleiomiomatose. Há cistos de paredes regulares em vários tamanhos e pneumotórax à esquerda (seta).

casos, pode haver necessidade de uso de imunossuppressores, em geral ciclofosfamida ou azatioprina. Outros exemplos de doenças em que ocorre comprometimento alveolar são proteinose alveolar, CBA, pneumocistose, pneumonias infecciosas e reação a fármacos.

■ Doenças difusas do tecido conectivo (DDTCs)

Em geral o envolvimento pulmonar nas DDTCs ocorre concomitantemente ou durante a evolução da doença, embora, em cerca de 10% dos casos, possa não haver outras

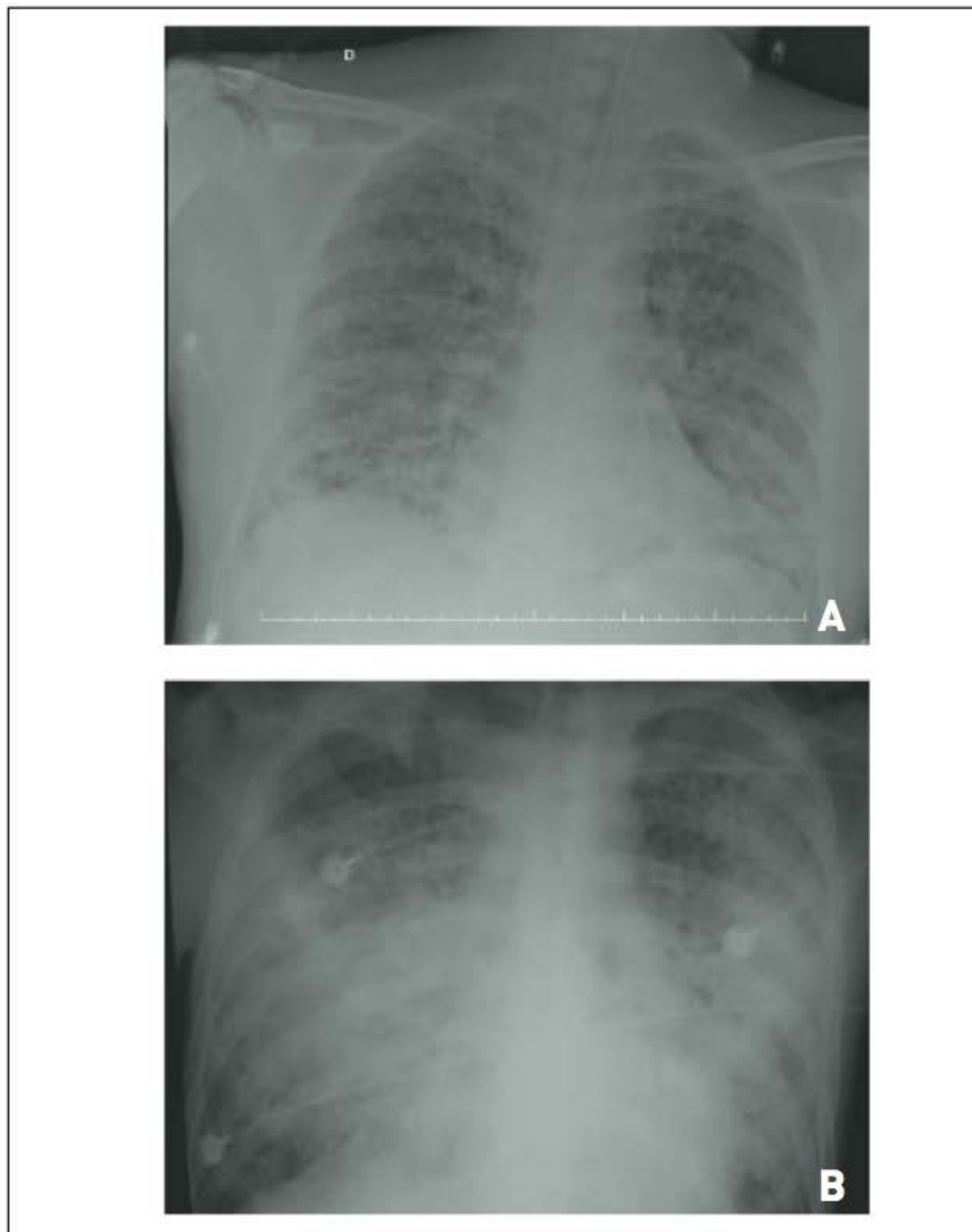


FIGURA 105.8

Exemplos de doença pulmonar parenquimatosa difusa de apresentação aguda. (A) Leptospirose com envolvimento pulmonar; (B) Pneumocistose.

manifestações extrapulmonares (colagenoses ocultas).³³ Os sintomas mais comuns são dispneia e tosse seca, associados às manifestações reumáticas. As apresentações radiológicas variam conforme a doença de base, podendo mais frequentemente apresentar padrão consolidativo (em casos de LES com pneumonite ou hemorragia alveolar) ou pneumonite intersticial em geral de padrão não específico (em casos de esclerose sistêmica, artrite reumatoide e polimiosite) (Fig. 105.10). Se o diagnóstico da DDTC está estabelecido e o padrão radiológico é característico, não é necessária a realização de biópsia pulmonar. Confirma-se o diagnóstico por meio de uma combinação de características clínicas e de autoanticorpos específicos para a doença em questão. O tratamento envolve corticoterapia, uso de imunossuppressores e agentes biológicos.

■ Doenças pulmonares eosinofílicas

Essas doenças compõem um grupo em que há uma infiltração por eosinófilos. As manifestações principais são envolvimento pulmonar por parasitas (síndrome de Loeffler), reações a drogas, síndrome de Churg-Strauss, aspergilose broncopulmonar alérgica e pneumonias eosinofílicas idiopáticas, agudas ou crônicas, e síndrome

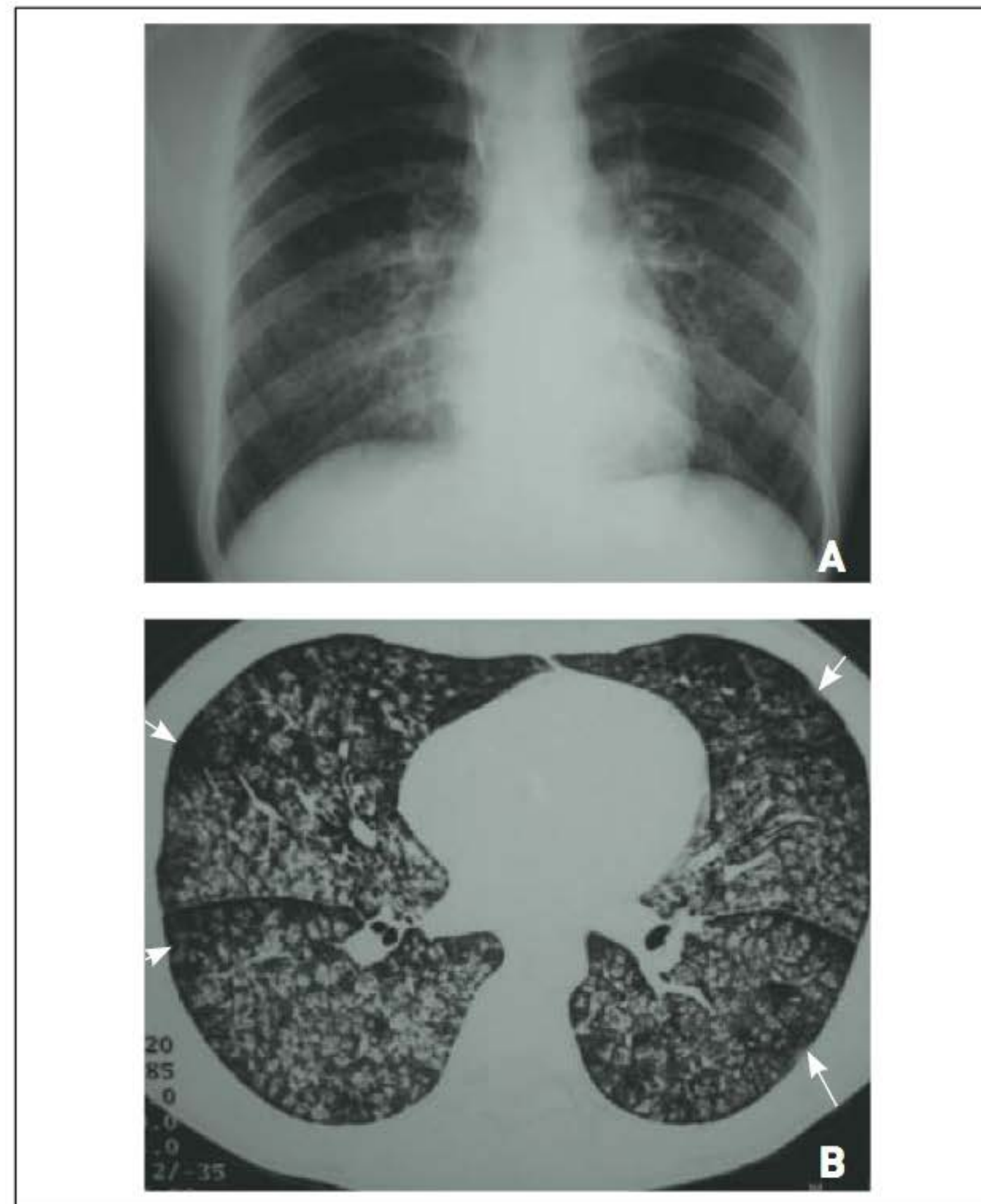


FIGURA 105.9

Síndrome de Goodpasture com hemorragia alveolar. Observa-se infiltrado em padrão alveolar com opacidades imprecisas, coalescentes e que poupam as regiões sub-pleurais (setas).

hipereosinofílica com envolvimento pulmonar. Não ocorre eosinofilia periférica em todos os casos. Os sintomas são tosse, sibilância e dispneia, mas variam entre as doenças. O padrão radiológico é diverso, podendo ser focal ou difuso, alveolar, intersticial ou misto. O padrão de consolidações periféricas (edema pulmonar negativo) sugere pneumonia eosinofílica crônica. Para o diagnóstico, realizam-se LBA e biópsia pulmonar (broncoscópica ou cirúrgica), sendo obviamente de exclusão nas formas idiopáticas. Direciona-se o tratamento para a doença de base, e efetua-se corticoterapia em pacientes com formas de causa desconhecida.

■ Edema pulmonar

O edema pulmonar, em geral de apresentação aguda, pode evidenciar padrão hidrostático, nefrogênico ou cardiogênico (relacionado à insuficiência cardíaca diastólica ou sistólica ou a valvopatias, como estenose mitral) ou não hidrostático ou inflamatório, que, nos casos agudos, manifestam-se por lesão pulmonar aguda (e, nos mais graves, síndrome do desconforto respiratório agudo, com relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor do que 200). No edema hidrostático, que ocorre devido ao aumento do volume

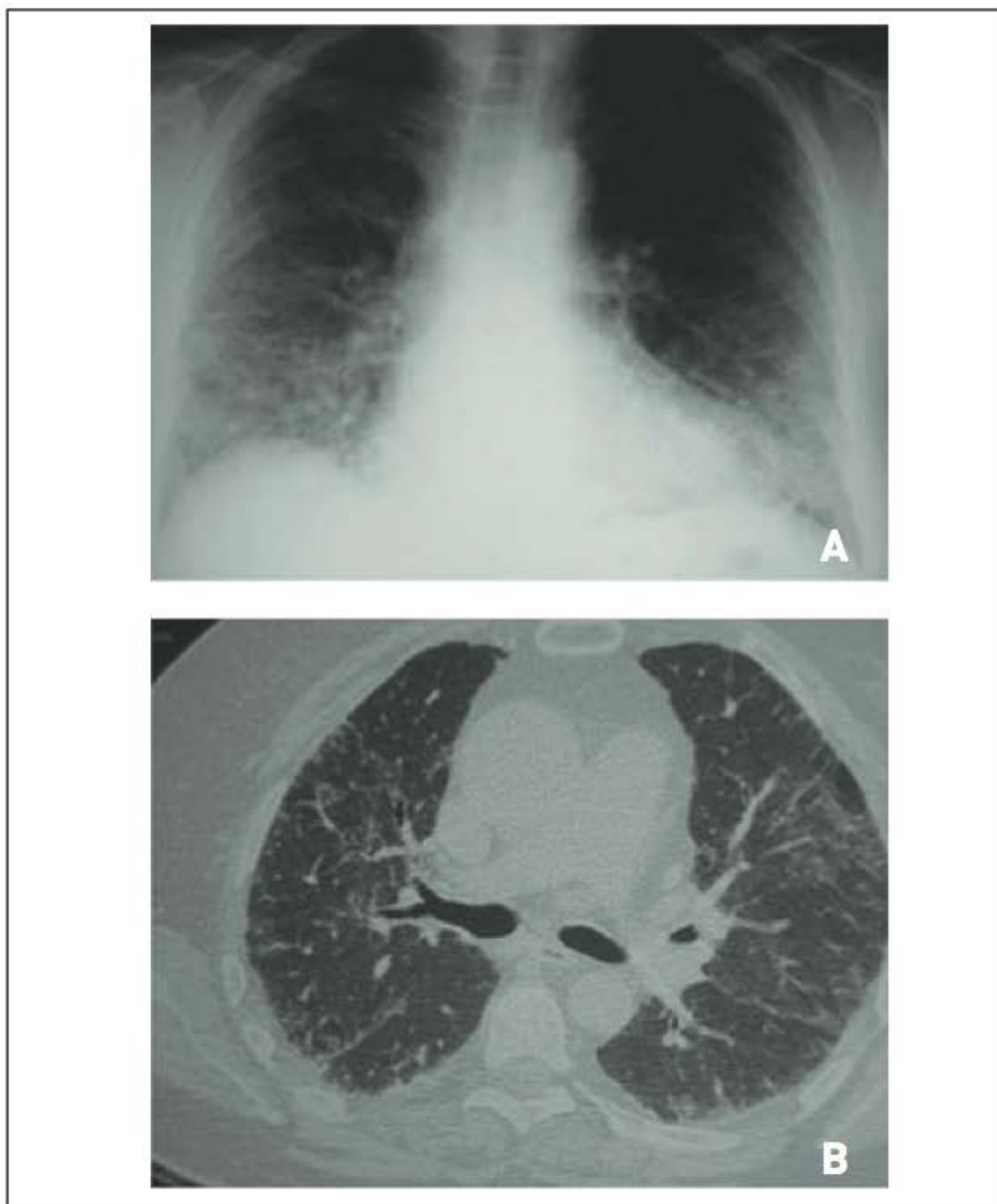


FIGURA 105.10

Pneumonite intersticial não específica associada à esclerose sistêmica. Há infiltrado tipo vidro fosco homogêneo em bases, espessamento de septos interlobulares e das cissuras, algumas bronquiectasias de tração, mas não se observa faveolamento.

intravascular pela diferença de pressão, há cardiomegalia, derrame pleural bilateral e infiltrado intersticial que pode progredir para comprometimento alveolar (edema agudo de pulmão) (Fig. 105.11). Na radiografia de tórax, verifica-se comprometimento alveolar difuso nos quadros não hidrostáticos (que ocorrem por aumento da permeabilidade da membrana alveolocapilar), embora os critérios radiológicos não apresentem especificidade satisfatória. O diagnóstico definitivo para diferenciar causas cardíacas de não cardíacas é estabelecido por meio da cateterização da artéria pulmonar, que, nos casos não cardiogênicos, evidencia baixas pressões de enchimento (pressão de oclusão menor do que 18 mmHg). Para estabelecer o diagnóstico etiológico, executam-se exames como TC de tórax, ecocardiograma, dosagem de peptídeo natriurético, entre outros. O tratamento envolve o manejo da doença de base.

■ Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

A FPI corresponde a cerca de 50 a 60% de todas as pneumonites intersticiais idiopáticas.⁹ Ocorre mais comumente em homens após os 50 anos de idade, muitos dos quais são tabagistas ou já foram. Há hipocratismo

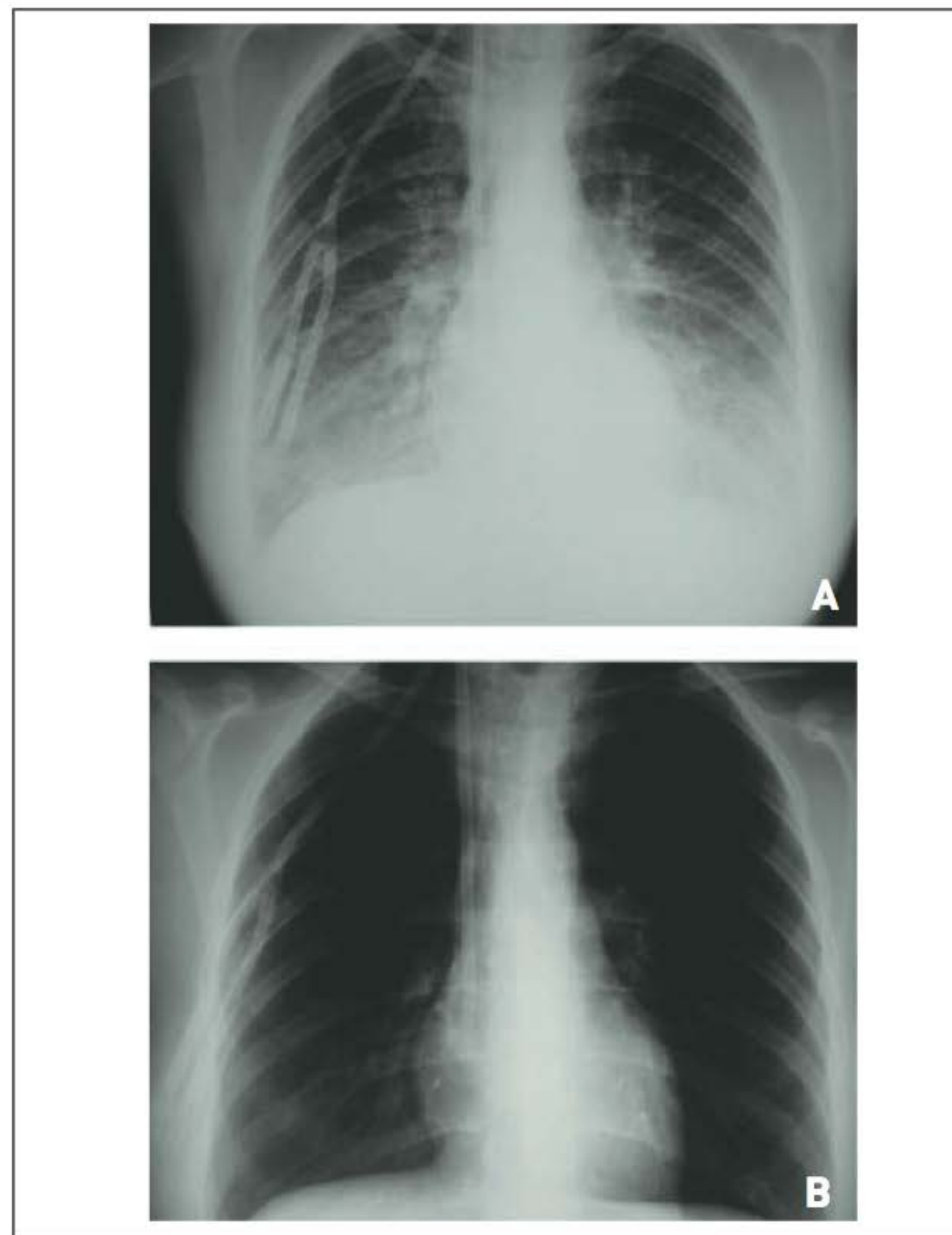


FIGURA 105.11

Edema pulmonar hidrostático. (A) Paciente com insuficiência renal crônica que apresenta infiltrado pulmonar difuso, principalmente em lobos inferiores, caracterizando edema pulmonar. (B) Essas alterações foram tratadas após uma sessão de hemodiálise (observar o cateter de Schilley).

digital em 25 a 50% dos casos. O quadro típico é de dispneia progressiva, tosse seca, crepitações em velcro nos campos pulmonares inferiores, espirometria com padrão restritivo, capacidade de difusão pulmonar reduzida e, nos exames de imagem, a verificação de infiltrado reticular que predomina nas bases e nas regiões subpleurais, associado a áreas de faveolamento. Recentemente, a American Thoracic Society revisou os critérios diagnósticos, sugerindo critérios tomográficos e histológicos e suas combinações, que devem ser discutidos em reunião multidisciplinar com o clínico, o radiologista e o patologista.³⁰ Em pacientes com achados típicos na TCAR, excluídas outras causas (em geral, exposições, DDTC e fármacos), é possível confirmar o diagnóstico (Fig. 105.12). Já nos indivíduos em que a TCAR não é típica, faz-se necessário realizar biópsia pulmonar cirúrgica. Não se recomenda a execução de broncoscopia quando a suspeita é de FPI, sendo indicada quando a principal suspeita é uma doença cujo rendimento do exame é maior (p. ex., sarcoidose, linfangite carcinomatosa). O achado histopatológico característico é o padrão de

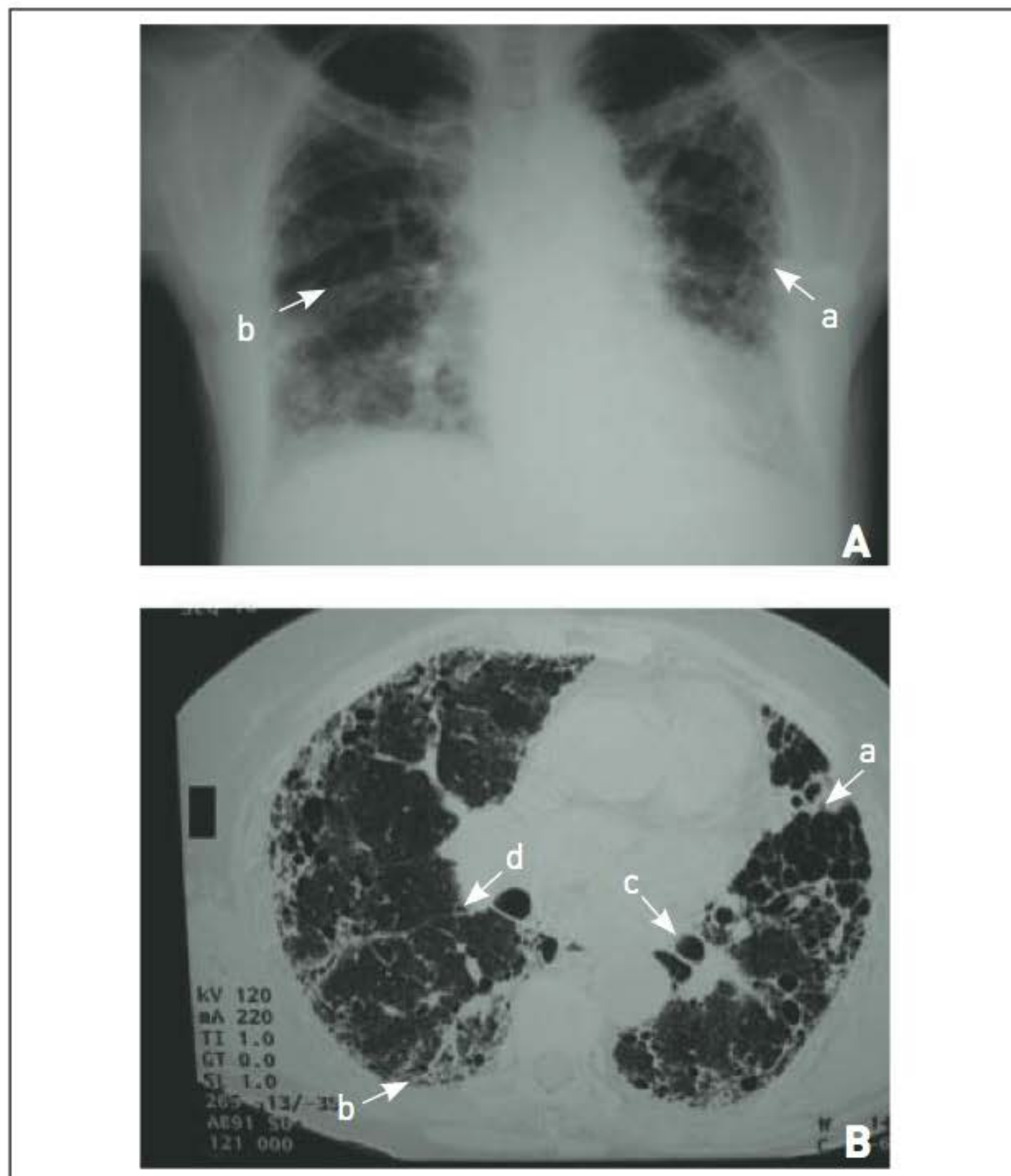


FIGURA 105.12

Fibrose pulmonar idiopática. Raio X (A) e tomografia computadorizada de tórax (B) evidenciam (a) áreas de faveolamento subpleural predominando em lobos pulmonares inferiores, (b) infiltrado intersticial de padrão septal, (c) bronquiectasias de tração e (d) espessamento de cissuras.

pneumonite intersticial usual, em que há focos fibroblásticos, deposição de colágeno, faveolamento e pouco componente inflamatório e, nos casos não avançados, preservação de algumas áreas.³⁴ Pode-se observar esse padrão em algumas DDTCs e pneumopatias por fármacos. O prognóstico é reservado, e a sobrevida média é de dois a três anos.

As terapias atuais auxiliam pouco. Pode haver discreto e discutível benefício com o uso de N-acetilcisteína, anticoagulação plena, combinação de corticoide, imunossupressor e N-acetilcisteína e tratamento de refluxo gastroesofágico (mesmo que assintomático). O uso de corticoide sistêmico isoladamente é contraindicado. Deve-se discutir com o paciente o risco-benefício do tratamento. Alguns pacientes, geralmente os tabagistas, podem apresentar enfisema e fibrose pulmonar concomitantes, sendo caracterizados por dispneia intensa, espirometria com poucas alterações (desproporcionais aos sintomas), redução grave da capacidade de difusão, dessaturação ao exercício e sinais de hipertensão pulmonar significativa. As exacerbações da FPI apresentam mortalidade elevadíssima e podem ser tratadas com pulsoterapia com corticoide, sendo necessário descartar causas infecciosas e tromboembólicas da agudização.

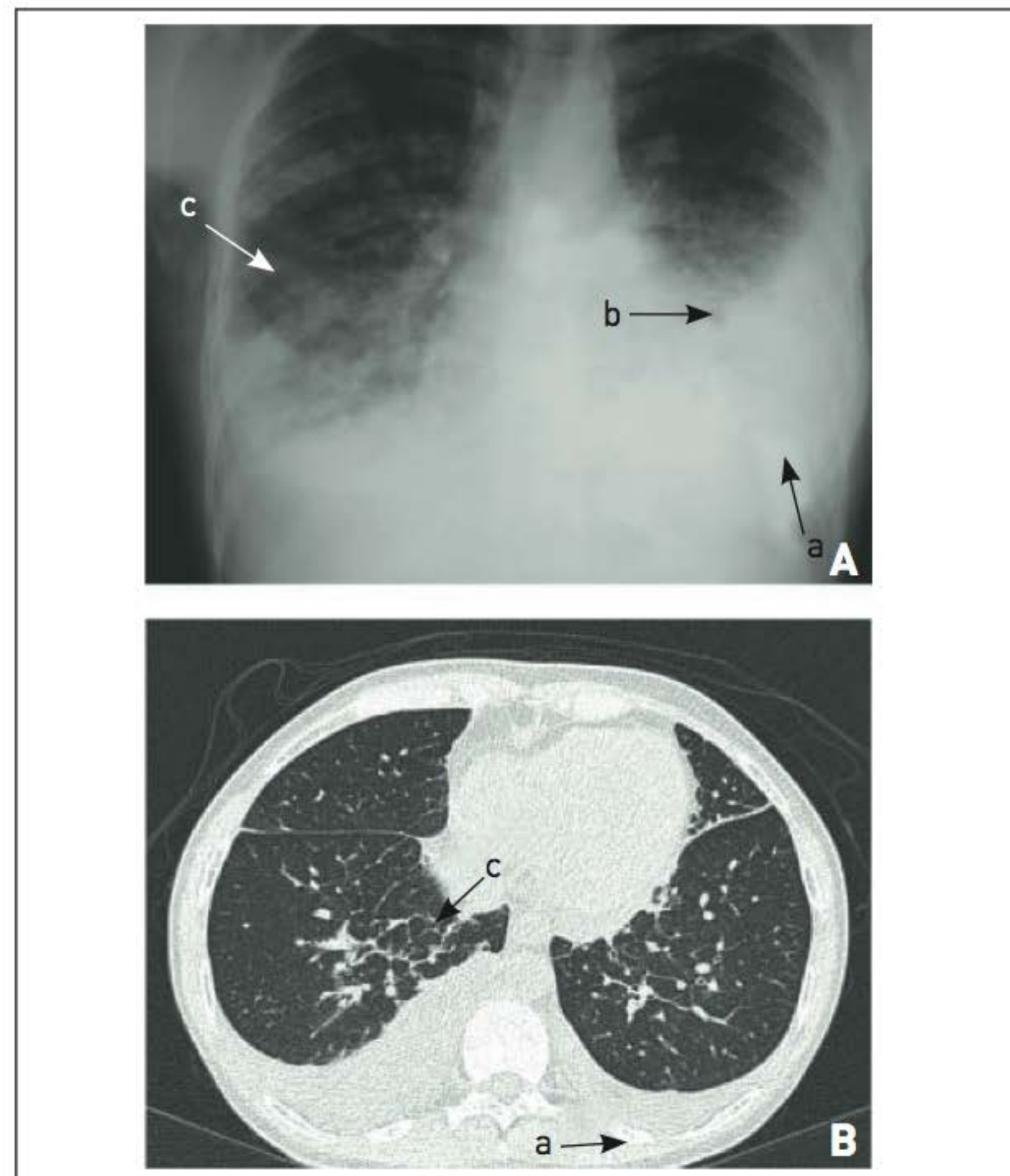


FIGURA 105.13

Linfangite carcinomatosa. Observam-se (a) derrame pleural, (b) adenomegalias mediastinais e (c) infiltrado intersticial septal com espessamento dos septos interlobulares.

■ Linfangite carcinomatosa

A linfangite carcinomatosa é uma forma-padrão de metástase pulmonar que apresenta envolvimento intersticial nos exames de imagem do tórax. As neoplasias mais frequentemente associadas são câncer de mama, pulmão, estômago, pâncreas, próstata, ovário e rim. Raramente, pode haver sarcomas ou carcinomas escamosos de colo uterino ou orofaringe nesse padrão. O sintoma principal é a dispneia progressiva, embora, em alguns casos, possa ocorrer também insuficiência respiratória aguda em neoplasias agressivas. A ocorrência de tosse irritativa também é comum. Tipicamente, há progressão para *cor pulmonale* e óbito em três a seis meses. Nos exames de imagem, observam-se infiltrado intersticial reticular nas bases e linhas B de Kerley, os quais geralmente evoluem para doença extensa. São comuns derrame pleural e adenomegalias mediastinais (Fig. 105.13). Na maioria dos casos, a neoplasia já é conhecida. É importante realizar o diagnóstico diferencial com toxicidade pelos quimioterápicos ou radioterapia (pneumonite actínica), bem como complicação infecciosa e insuficiência cardíaca decorrente de cardiotoxicidade. Estabelece-se o diagnóstico geralmente por meio de LBA e biópsia pulmonar broncoscópica. Embora o diagnóstico seja grave na maioria dos casos, nas neoplasias de próstata e mama pode haver boa resposta e benefício em sobrevida.

■ Micoses pulmonares

As micoses pulmonares mais frequentes são a paracoccidiodomicose, a histoplasmose, a aspergilose e a criptococose. Os sintomas e as alterações radiológicas são variadas. A paracoccidiodomicose, que ocorre frequentemente em homens agricultores, está associada a lesões orais e infiltrados reticuloalveolares que predominam nos terços médios e nos superiores. O envolvimento pulmonar, em casos de histoplasmose, pode ser focal (lesão pulmonar primária) ou difuso (doença sistêmica). A aspergilose é comum em pacientes imunodeprimidos (aspergilose invasiva) ou em pneumopatas (forma necrosante crônica). No contexto clínico apropriado, a verificação de sinal do halo na tomografia (consolidação circundada por vidro fosco) sugere acentuadamente aspergilose angioinvasiva. Realiza-se o diagnóstico por exame de escarro, LBA ou biópsia pulmonar ou de lesões extrapulmonares. O antígeno sérico galactomanana pode indicar o diagnóstico de aspergilose invasiva. O tratamento implica o uso de antifúngicos imidazólicos (itraconazol, fluconazol, voriconazol), anfotericina e estreptogranina.

■ Pneumoconioses

As pneumoconioses são doenças geralmente ocupacionais relacionadas à inalação de poeira ou partículas de substâncias inorgânicas. As substâncias mais comumente envolvidas são sílica, asbesto, carvão, berílio, silicatos e poeira mista. Há profissões particularmente associadas às pneumoconioses (Tab. 105.4). Dependendo da frequência de exposição e da reação dos indivíduos, pode ocorrer uma acentuada latência (mais de 10 anos) entre a exposição e o aparecimento de sintomas. Além de utilizar sempre equipamentos de proteção individual, os indivíduos expostos a essas substâncias devem realizar radiografias de tórax e espirometrias anuais e ser afastados se houver indício de pneumopatia. O quadro em geral é crônico, e o sintoma predominante é a dispneia, mas a exposição muito frequente pode levar a um padrão de síndrome da angústia respiratória aguda. Na maioria dos casos, estabelece-se o diagnóstico de pneumoconiose por meio da história de exposição associada a achados radiológicos ou tomográficos compatíveis, não havendo necessidade de realização de biópsia pulmonar.

Em pacientes com silicose, há nódulos parenquimatosos principalmente nos campos pulmonares superiores e que podem aglomerar-se com a evolução da doença (fibrose maciça), além de adenomegalias mediastinais calcificadas (em casca de ovo) (Fig. 105.14). Em casos de asbestose, ocorre infiltrado intersticial semelhante ao da FPI, além de envolvimento pleural (espessamento, placas calcificadas). A Organização Internacional do Trabalho recomenda uma classificação radiológica específica para as pneumoconioses, com base no tipo, no tamanho e no

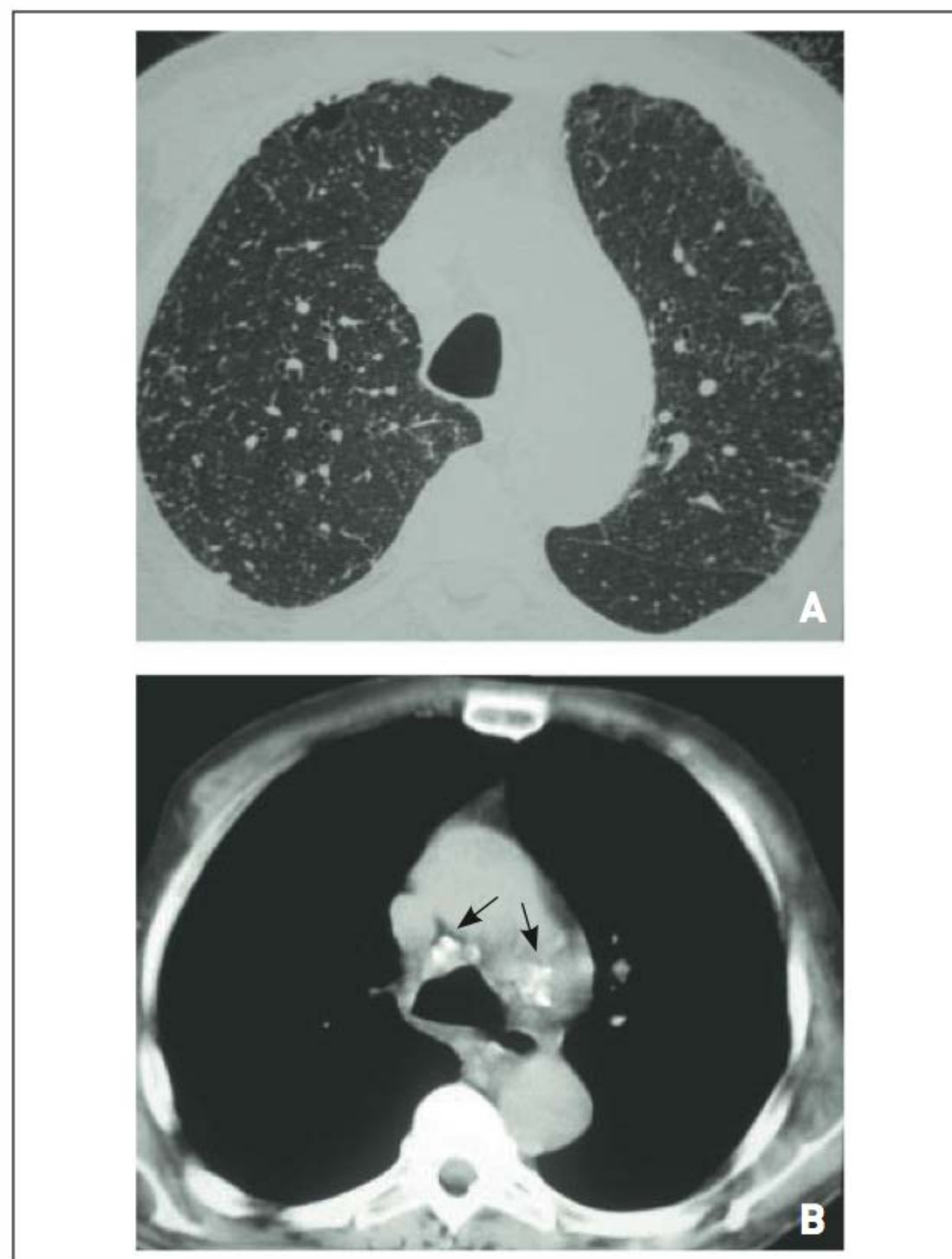


FIGURA 105.14

Silicose. Há múltiplos micronódulos difusos, às vezes coalescentes. Também se visualizam adenomegalias mediastinais calcificadas.

padrão de opacidades pulmonares. A pesquisa de cristais do LBA positivo indica somente exposição, e os achados anatomopatológicos, geralmente granulomas de corpo estranho, não são essenciais para o diagnóstico, sendo a biópsia realizada somente em casos atípicos. A exceção à regra é o diagnóstico de beriliose, que pode ser de realização muito difícil, principalmente quando a exposição ocupacional não é evidente, uma vez que os achados histopatológicos podem ser idênticos aos da sarcoidose.³⁵ O método recomendado é o teste de proliferação de linfócitos periféricos estimulados pelo berílio, mas está disponível em poucos centros. O tratamento é o afastamento da exposição e a prevenção de lesões adicionais (p. ex., cessação do tabagismo e realização de quimoprofilaxia para tuberculose).

■ Pneumonite por hipersensibilidade (PH)

A PH, ou alveolite alérgica extrínseca, é uma doença granulomatosa causada pela inalação de substâncias orgânicas (ou inorgânicas de baixo peso molecular) que se ligam a haptenos. Os agentes mais comuns são o mofo domiciliar e as penas de pássaros. O quadro clínico pode

apresentar-se de forma aguda, subaguda ou crônica, conforme o grau de exposição e a reação imunológica do indivíduo. Da mesma forma, a apresentação radiológica é relacionada ao tempo de instalação. Estabelece-se o diagnóstico por meio de biópsia, a qual evidencia granuloma de corpo estranho, embora achados típicos observados nos exames de imagem e a melhora após o afastamento da exposição sejam suficientes para um diagnóstico presuntivo. O tratamento, na maioria dos casos, é a remoção dos agentes inalados. A busca pela exposição deve ser incessante, uma vez que a doença pode evoluir para fibrose avançada. Em alguns casos, há necessidade de corticoterapia.

■ Pneumonites intersticiais idiopáticas (PII)

As PIIs são um subgrupo de DPIs agudas e crônicas, de etiologia desconhecida, caracterizadas pela existência de variados graus de inflamação alveolar-intersticial e fibrose. Esses padrões histológicos podem ser decorrentes de DDTC, fármacos, exposições e algumas infecções, sendo necessária a sua exclusão para confirmar realmente a forma idiopática. Nesse grupo, estão incluídas FPI, PINE, PID, doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória (DPI-BR), pneumonite intersticial aguda (PIA), pneumonia em organização criptogênica (POC) e PIL. As manifestações da maioria das PIIs são dispnéia progressiva ao esforço e tosse seca. Dor torácica e emagrecimento podem ocorrer. As alterações observadas no raio X e na TCAR de tórax são distintas entre as doenças. A PINE pode apresentar um padrão celular e um fibrótico, sendo o primeiro de melhor prognóstico e geralmente é o que responde ao uso de corticoide. A DPI-BR ocorre exclusivamente em fumantes e evidencia boa progressão após a cessação do uso do tabaco. Em sua forma mais extensa, ocorre em casos de PID, que caracteristicamente apresentam TCAR com perfusão em mosaico e biópsia com intenso acúmulo de macrófagos pigmentados intra-alveolares, hiperplasia de pneumócitos tipo II, espessamento dos septos e mínima fibrose (Fig. 105.15). A PIA, também denominada síndrome de Hamman-Rich, representa uma situação grave, que mimetiza SDRA e ocorre em geral após uma infecção respiratória viral. A PIL é quase exclusivamente associada à DDTC (em especial síndrome de Sjögren), apresentando quadro tomográfico típico de vidro fosco bilateral, nódulos centrolobulares e cistos. A POC, anteriormente chamada de BOOP (bronquiolite obliterante com pneumonia em organização), é uma doença sem causa que se manifesta com um quadro similar ao de *influenza*, com tosse seca, seguido de dispnéia (Fig. 105.16). Na TCAR, verificam-se típicas áreas de consolidação e vidro fosco subpleurais ou peribrônquicas. Os pacientes

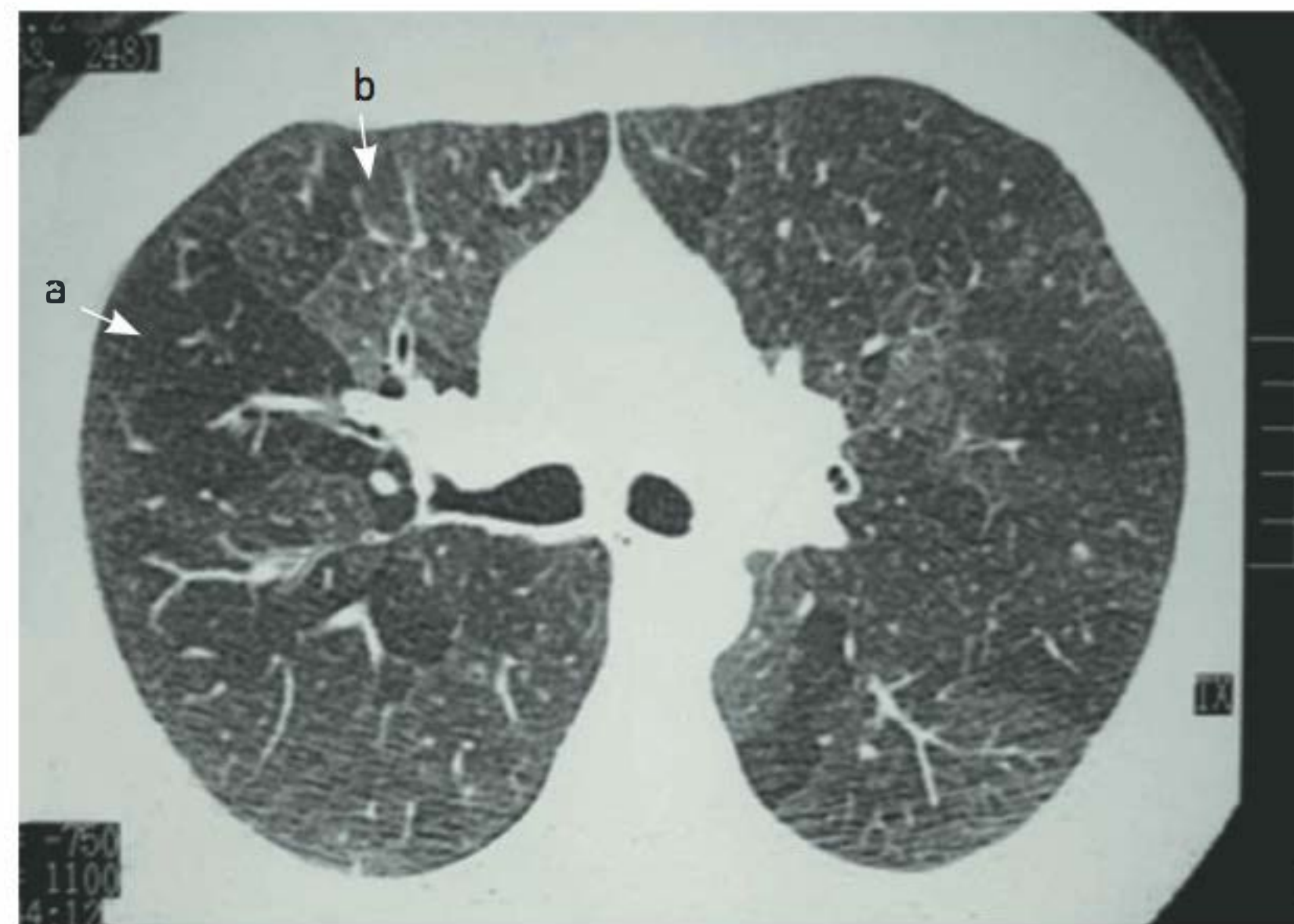


FIGURA 105.15

Pneumonite intersticial descamativa. Padrão de perfusão em mosaico, alternando (a) áreas hipodensas e (b) áreas de vidro fosco.

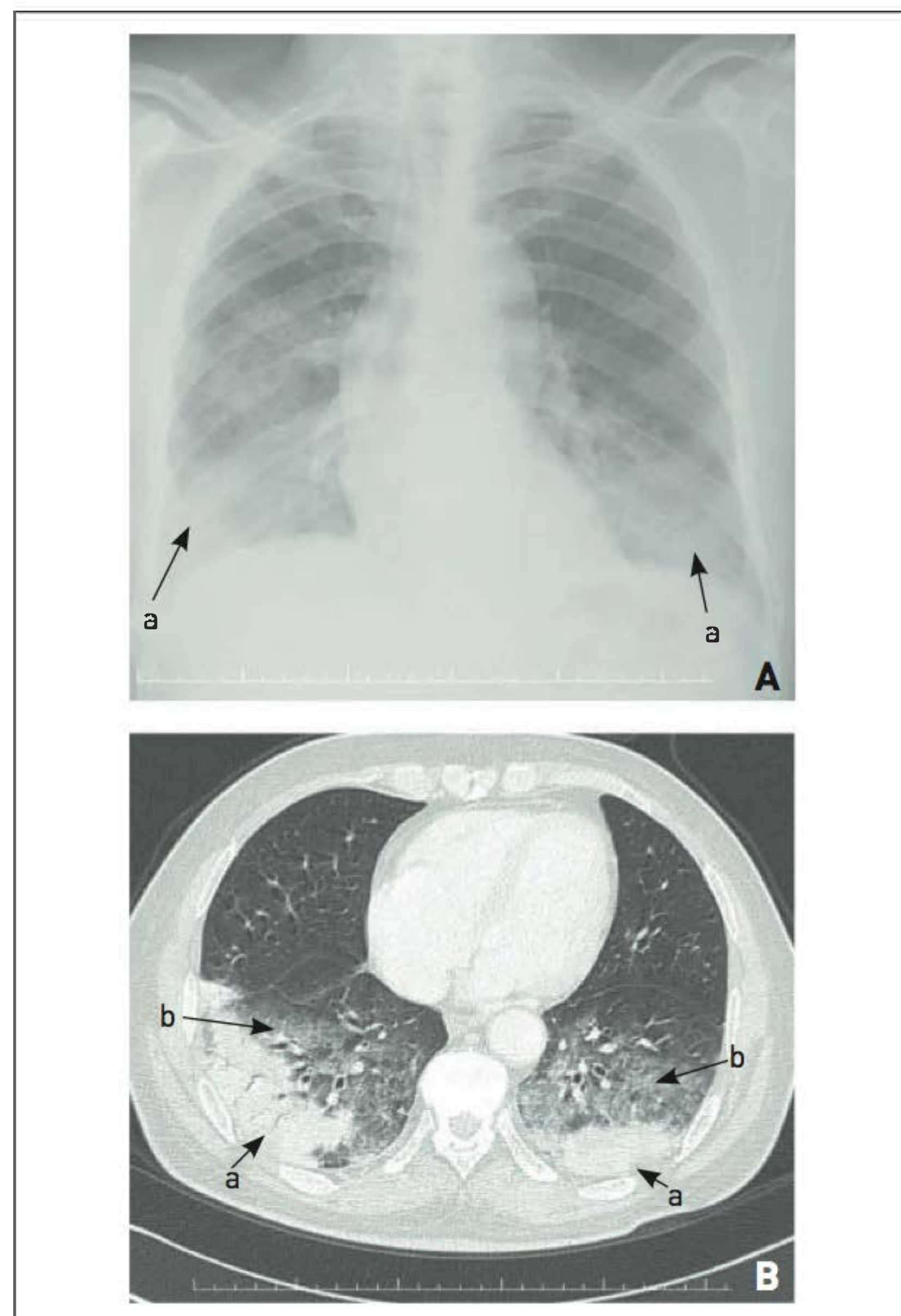


FIGURA 105.16

Pneumonia em organização criptogênica. Observam-se (a) consolidações subpleurais com broncograma aéreo em regiões dorsais dos pulmões e (b) áreas adjacentes de vidro fosco.

podem apresentar padrão funcional obstrutivo, embora o restritivo seja mais comum. Os achados observados na biópsia são de proliferação excessiva de tecido granular dentro da via aérea, dos alvéolos e ao seu redor. As recorrências são comuns, e a remissão espontânea também pode ocorrer. A resposta ao uso de corticoide em geral é satisfatória, devendo sua administração ser mantida durante, no mínimo, seis meses.

■ Pneumopatias induzidas por fármacos

Mais de 300 fármacos, biomoléculas e medicamentos homeopáticos podem causar pneumopatia aguda, subaguda ou crônica (Tab. 105.2).³⁶ O mesmo fármaco pode causar diversos padrões radiológicos, dessa forma, o mesmo padrão pode ser causado por vários fármacos. O padrão histológico também é variável, incluindo pneumonia em organização, pneumonite granulomatosa, pneumonite intersticial não específica, entre outros. Os medicamentos que devem ser considerados tipicamente são a amiodarona, a nitrofurantoína e o metotrexato (Fig. 105.17). Estabelece-se o diagnóstico por meio da resolução das lesões após a suspensão do fármaco, embora a confirmação se dê pelo retorno das alterações quando há nova administração, o que raramente é feito. Em casos mais graves, pode ser necessária a realização de corticoterapia.

■ Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida. Afeta principalmente indivíduos jovens, com pico de incidência entre 20 e 30 anos.^{37,38} A sarcoidose pode comprometer qualquer órgão, mais comumente os pulmões, olhos (uveíte e ceratoconjuntivite seca) e pele (lúpus pério, nódulos subcutâneos, placas). O envolvimento neurológico (pares cranianos, principalmente o nervo facial, e encefalopatia, com predileção pelas estruturas da base do crânio) e cardíaco (bloqueios cardíacos, disfunção ventricular restritiva) denotam doença mais grave. Pode haver hipercalemiúria e eventualmente hipercalcemia, as quais são causadas pela produção nos granulomas de derivados da vitamina D. A existência de sintomas e sinais agudos, como o eritema nodoso (síndrome de Löfgren), em geral se relaciona a um melhor prognóstico. Os sintomas mais comuns no envolvimento respiratório são dispneia e tosse. Hipocratismo digital e crepitações em velcro são infrequentes. Na radiografia de tórax, há uma combinação de adenomegalias hilares bilaterais/simétricas e infiltrado em interstício axial peribrônquico. O estágio I caracteriza-se por envolvimento ganglionar mediastinal isolado, o II, por envolvimento mediastinal e parenquimatoso, o III, por acometimento parenquimatoso isolado, e o IV, por fibrose pulmonar (Fig. 105.18). O padrão radiológico indica probabilidade de remissão espontânea

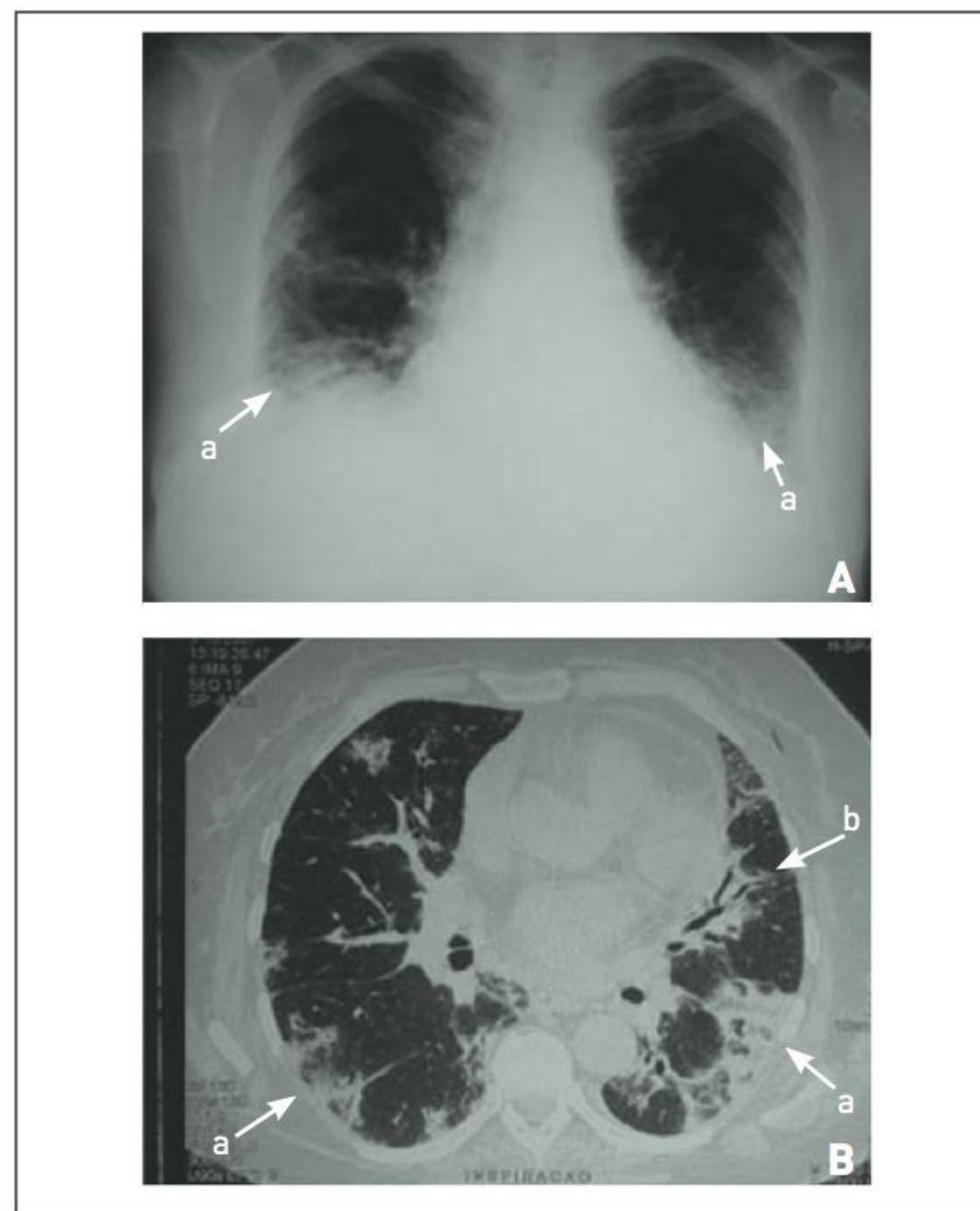


FIGURA 105.17

Pneumonite crônica causada por amiodarona. Observam-se (a) áreas de consolidação subpleural com retração do parênquima e (b) bronquiectasias de tração.

(p. ex., 60% no estágio I), não tendo significado evolutivo (i. é., o paciente não obrigatoriamente evolui do estágio I para o II e assim sucessivamente).⁹ Na, TCAR, os achados típicos são pequenos nódulos irregulares, com predomínio nas regiões peribrônquicas e cissurais, e adenomegalias mediastinais (hilares e paratraqueais). As alterações em geral são simétricas e ocorrem principalmente em regiões médias e superiores. A existência de sinais de fibrose pulmonar (faveolamento) indica doença em estágio IV. É comum a dissociação clínica e radiológica, isto é, extensa doença radiológica apresentando pouca repercussão clínica (oligossintomática e discretos achados no exame físico).

A avaliação inicial inclui exames laboratoriais (bioquímica, provas hepáticas, calcemia, calciúria e exame comum de urina), provas de função pulmonar, TCAR, exame oftalmológico, ECG e ecocardiograma (e, conforme resultados, Holter de 24 horas), reação de Mantoux e outros, conforme os achados clínicos. A espirometria pode apresentar resultado normal, de padrão restritivo ou obstrutivo, dependendo do tipo de comprometimento pulmonar. A capacidade de difusão em geral está reduzida, nos pacientes com envolvimento do parênquima, e pode estar diminuída em 20 a 40% naqueles em estágio I. Realiza-se o diagnóstico por meio de biópsia de um local afetado, a qual evidencia granuloma

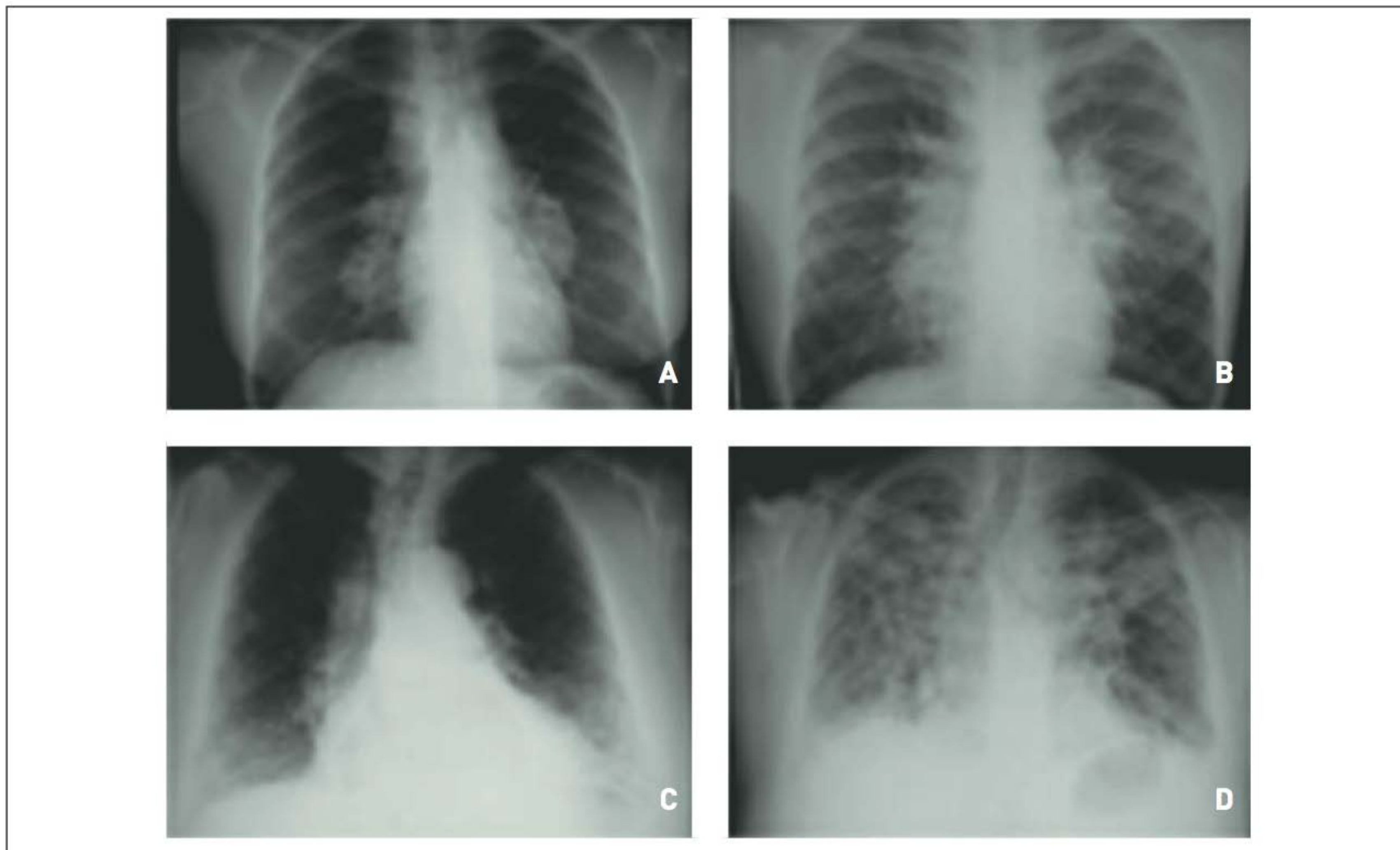


FIGURA 105.18

Estágios radiológicos da sarcoidose pulmonar.

sarcoide (sem necrose caseosa, de padrão imunológico), associado à exclusão de outras doenças granulomatosas (beriliose, toxoplasmose, micoses, paraneoplasia, colagenoses, PH, tuberculose). Em casos de sarcoidose pulmonar, o material é obtido em geral por biópsia transbrônquica ou de gânglios mediastinais por mediastinoscopia. Quando realizado, o LBA evidencia linfocitose com predomínio de CD4 sobre CD8. Diferentemente da maioria dos pacientes com DPPDs, muitos indivíduos com sarcoidose permanecem assintomáticos ou apresentam remissão espontânea. Nos casos de progressão da doença ou de envolvimento sintomático significativo (pulmonar em estágio II ou II com sintomas e alterações funcionais significativas, ou extrapulmonar potencialmente grave, como sarcoidose cardíaca ou neurológica), há indicação de tratamento geralmente com corticoide. Em alguns casos, é necessário o uso de imunossupressor, como o metotrexato ou a leflunomida.

■ Tuberculose

Tanto a tuberculose miliar quanto o envolvimento extenso por tuberculose de disseminação endobrônquica evidenciam um comprometimento parenquimatoso difuso. Em pacientes com tuberculose miliar, há ruptura de um granuloma na corrente sanguínea, com disseminação hematogênica, que envolve os pulmões e os outros órgãos (medula óssea, baço,

fígado, entre outros). O infiltrado pulmonar é de padrão miliar, isto é, os micronódulos são bem definidos com acometimento difuso (Fig. 105.19). Em casos de disseminação endobrônquica, o padrão é consolidativo heterogêneo e assimétrico, e muitas vezes pode ser identificada uma cavidade que origina o processo (Fig. 105.20). Os sintomas são tosse, dispneia, hemoptise, febre, sudorese e emagrecimento. Estabelece-se, diagnóstico por exame de escarro (espontâneo ou induzido) e, eventualmente, por LBA, e, em casos de tuberculose miliar, por biópsia pulmonar (geralmente por broncoscopia) ou de outro órgão afetado (fígado, medula). Realiza-se o tratamento com tuberculostáticos.

■ Vasculites pulmonares

As vasculites pulmonares são doenças inflamatórias que afetam geralmente vasos de pequeno e médio calibre. As doenças mais comuns são a granulomatose de Wegener, a poliangeíte microscópica e a síndrome de Churg-Strauss. As manifestações podem incluir dispneia, tosse, hemoptise e sinusopatia, além de alterações sistêmicas (nefropatia, neuropatia periférica, lesões cutâneas). Pode ocorrer uma apresentação aguda com insuficiência respiratória. As alterações radiológicas são, entre outras, lesões cavitárias, infiltrados intersticiais evanescentes e comprometimento alveolar difuso (em geral por hemorragia alveolar). A

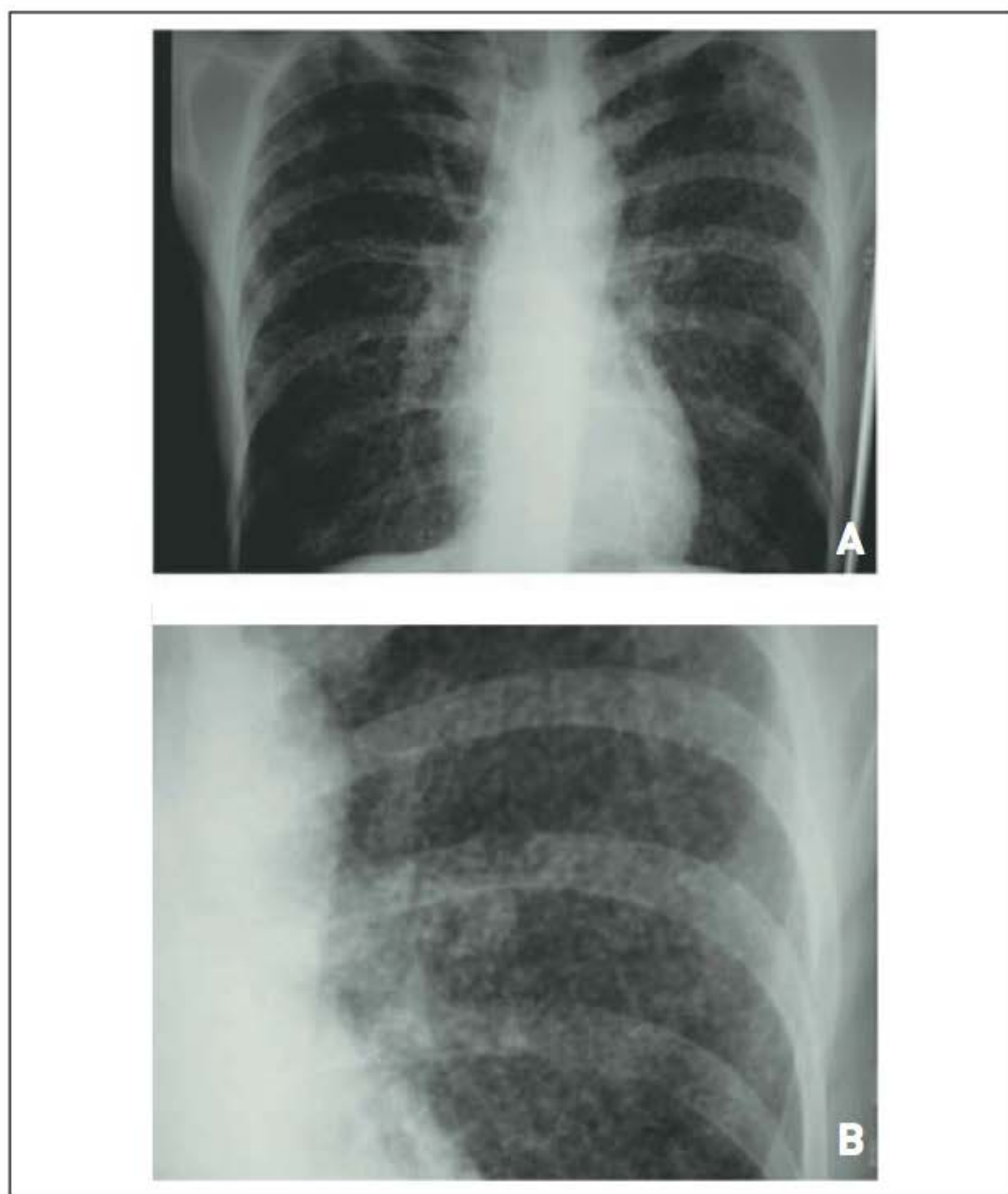


FIGURA 105.19

(A) Tuberculose miliar. (B) Há infiltrado pulmonar difuso de padrão micronodular.

dosagem de ANCA é utilizada para o diagnóstico e para o acompanhamento, sendo o padrão c-ANCA sugestivo de GW, e o p-ANCA de outras vasculites. Estabelece-se o diagnóstico por meio de biópsia pulmonar ou de outro sítio, em geral, renal. O tratamento envolve realização de corticoterapia e uso de imunossupressores, eventualmente plasmáfereze.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro do paciente é de evolução crônica e sem imunossupressão conhecida. Os exames laboratoriais são inexpressivos (incluindo provas inflamatórias normais), exceto por FAN reagente (título de 1:80). A TC de tórax evidencia infiltrado intersticial de padrão reticular (espessamento de septos interlobulares e de cissuras), bronquiectasias de tração e áreas de faveolamento subpleural, áreas de vidro fosco nas bases pulmonares com cerca de 30% de extensão, inexistência de adenomegalias mediastinais e derrame pleural. A espirometria com broncodilatador e as medidas de volumes pulmonares apresentam restrição pulmonar moderada (CVF de 1,8 L, 54%, CPT de 3,2 L, 58%) e capacidade de difusão pulmonar com redução também moderada (DCO corrigida pela hemoglobina [DCOc] de 12 L, 44%). O paciente é submetido à

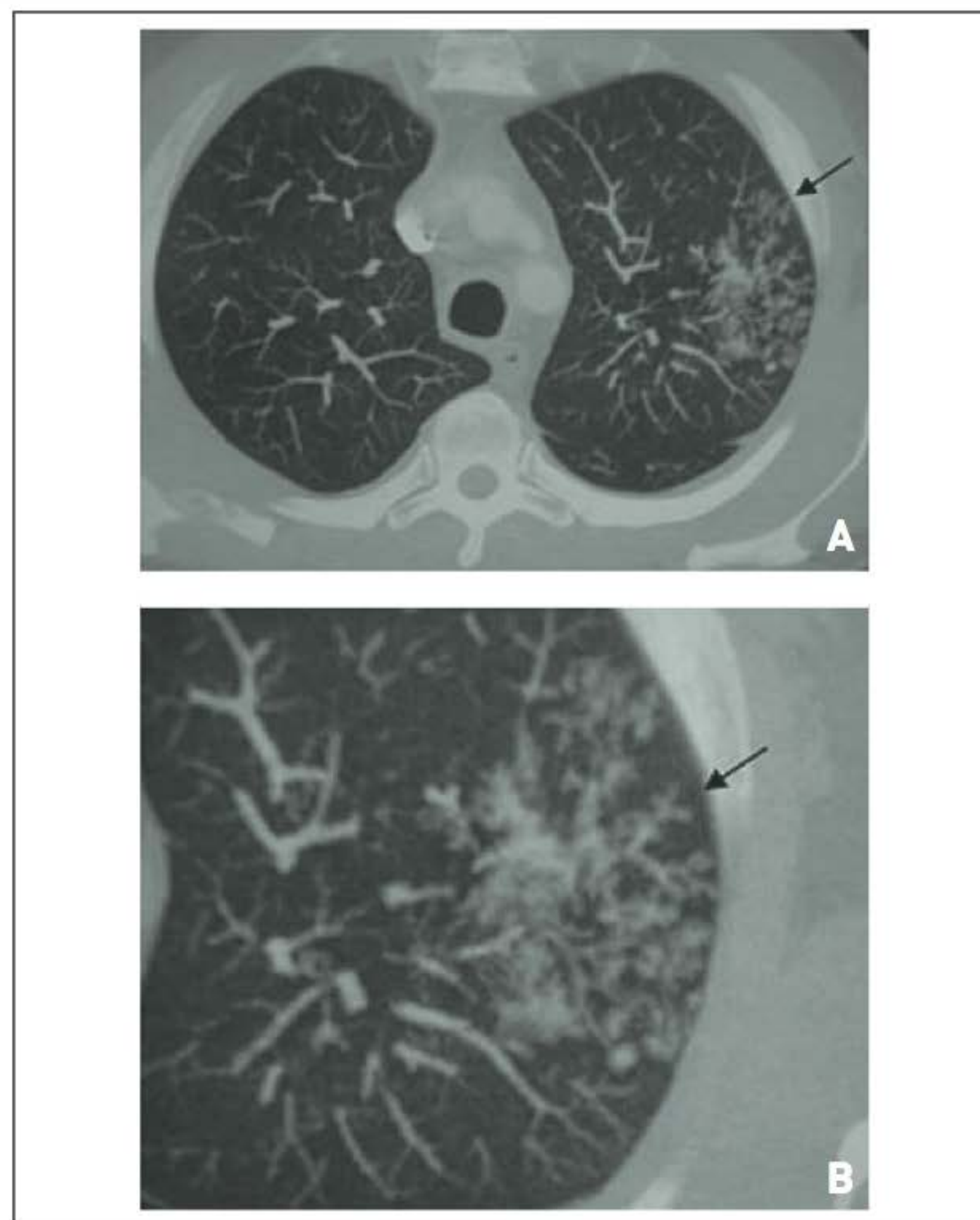


FIGURA 105.20

Tuberculose pulmonar de disseminação endobrônquica. Observam-se típicos nódulos centrolobulares e padrão de comprometimento bronquiolar de árvore em brotamento (setas).

broncoscopia com LBA (neutrocitose, citopatológico sem células malignas, pesquisas e culturas infecciosas sem germes) e à biópsia transbrônquica (alteração inflamatória inespecífica em parênquima pulmonar). Como o quadro tomográfico não é típico de FPI, o paciente é submetido também à biópsia pulmonar cirúrgica, a qual evidencia padrão de pneumonite intersticial usual, confirmando, então, o diagnóstico clínico, radiológico e patológico de FPI, já que não havia causa identificada para fibrose até o momento. Embora FAN reagente em títulos baixos possa ocorrer na população idosa ou com FPI, o paciente permanece em acompanhamento para uma possível collagenose oculta. Inicia-se tratamento com N-acetilcisteína, via oral (600 mg, três vezes ao dia), e inclui-se o paciente em um protocolo de pesquisa de uma nova medicação para FPI.

REFERÊNCIAS

1. Baugman RP, du Bois RM, editors. Diffuse lung disease. a practical approach. London: Arnold; 2004.
2. Nead MA, Morris DG. Interstitial lung disease: a clinical overview and general approach. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1105-24.

3. Raoof S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest*. 2006;129(3):805-15.
4. Kairalla RA, Carvalho CRR. Fisiopatologia das doenças pulmonares restritivas. In: Carvalho CRR, editor. *Fisiopatologia respiratória*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 211-9.
5. Zeng-li W. Advances in understanding of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin Med J*. 2009;122:844-57.
6. Noble PW, Homer RJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2004;25(4):749-58.
7. Leslie KO. Pathology of the idiopathic interstitial pneumonias. *Exp Lung Res*. 2005;31 Suppl 1:23-40.
8. Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES. Diagnosis of interstitial lung disease. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(8):976-86.
9. Menna Barreto SS, Fiterman J, Lima MA, organizadores. *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: manual de prática pneumológica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
10. Bagatin E, Kitamura S. História ocupacional. *J Bras Pneumol*. 2005;32 Supl 1:S12-S16.
11. Pereira CAC. Doenças pulmonares parenquimatosas difusas. In: Menna Barreto SS, organizador. *Pneumologia no consultório*. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 335-64.
12. Silva CI, Churg A, Müller NL. Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):334-44.
13. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):409-19.
14. Gazzana MB, Silva DR. Doenças pulmonares parenquimatosas difusas. In: Xavier RM, Dora JM, Souza CFM, Barros E, organizadores. *Laboratório na prática clínica: consulta rápida*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p.
15. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):573-81.
16. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular disease associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J*. 2009;33(4):882-96.
17. Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1223-34.
18. Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B, Mercier M, Roussel S, Cordier JF, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2007;29(4):706-12.
19. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-58.
20. Silva CIS, Terra Filho M, Jasinowodolinski D, Muller NL. Atlas e diagnóstico diferencial: tomografia computadorizada de alta resolução do tórax Jorge Kavakama. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.
21. Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol*. 2008;34(9):715-44.
22. Raghu G. Interstitial lung disease. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
23. Jawad H, Chung JH, Lynch DA, Newell JD Jr. Radiological approach to interstitial lung disease: a guide for the nonradiologist. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):11-26.
24. Reynolds HY. Present status of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(5):479-85.
25. Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial lung disease*. 5th ed. Shelton: PMPH-USA; 2011.
26. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:580-600.
27. Lynch JP 3rd, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):395-420.
28. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):646-64.
29. Behr J, Demedts M, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen RP, Jansen HM, et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis: extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*. 2009;10:101.
30. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
31. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, Nagata K, Nanjo S, Sakurai A, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration*. 2012;83(1):20-7.
32. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1171-81.
33. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31(1):11-20.
34. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
35. Muller-Querheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnosis of chronic beryllium disease with cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1190-5.
36. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000;20(5):1245-59.
37. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):415-27.
38. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-55.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Frankel SK, Jayne D. The pulmonary vasculitides. *Clin Chest Med*. 2010;31(3):519-36.
- Jayne D. Diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):445-53.

Doenças pulmonares ocupacionais

Adriana de Siqueira Carvalho

Denise Rossato Silva

Marli Maria Knorst

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 68 anos, branco, casado, que exerce a profissão de jateador de areia nos últimos 30 anos, é encaminhado para avaliação devido a quadro de dispneia progressiva aos esforços e astenia. Ele é ex-tabagista (fumava 15 maços por ano) e está em abstinência há 20 anos. O paciente afirma não ter febre ou emagrecimento. Apresenta história de tuberculose tratada. Ao realizar exame físico, são verificadas temperatura axilar de 36,3°C, frequência respiratória de 22 rpm, frequência cardíaca de 88 bpm. No aparelho cardiovascular, observam-se ritmo cardíaco regular, 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. No aparelho respiratório, constata-se murmúrio vesicular presente bilateralmente, com alguns crepitantes bilaterais. Não são verificadas alterações no abdome. Não há baqueteamento digital. Solicita-se inicialmente radiografia de tórax e espirometria com prova broncodilatadora.

DEFINIÇÃO

As doenças pulmonares ocupacionais (DPOs) são decorrentes da exposição a agentes tóxicos inalados no ambiente de trabalho. As DPOs podem ser classificadas de diversos modos. Uma das classificações considera as substâncias causadoras, que podem ser divididas em cinco grandes grupos:^{1,2}

- Poeira mineral (asbesto, sílica, carvão)
- Fator biológico (exposição a animais ou a agentes microbianos)
- Metais (níquel, berílio, cobalto, alumínio)
- Gases (monóxido de carbono, produtos derivados do cloro, óxidos de nitrogênio ou enxofre)
- Poeiras orgânicas (cereais)

A separação por tipo de atividade desempenhada é outro modo de classificar as DPOs (p. ex., agricultura, mineração, etc.). A classificação mais comumente utilizada é a que se baseia na forma de apresentação da doença, que está diretamente relacionada às alterações fisiopatológicas desencadeadas pelo agente tóxico nas vias aéreas, no parênquima pulmonar ou na pleura (Tab. 106.1).^{1,2}

O termo pneumoconiose (do grego *conion*, que significa poeira) é utilizado para definir a acumulação de poeira orgânica no parênquima pulmonar e as reações tissulares desencadeadas pela exposição. As pneumoconioses são as DPOs mais diagnosticadas no mundo; entretanto, nos países desenvolvidos, a asma é a DPO mais prevalente.^{1,2}

A exposição a outros fatores, como tabagismo, a variação na relação dose-efeito e, no período de latência, a suscetibilidade individual na resposta à exposição e o

TABELA 106.1 Classificação das doenças pulmonares ocupacionais

Categoria das doenças	Agentes causais
Irritação do trato respiratório superior	Gases irritantes, solventes
Alterações das vias aéreas	
Asma ocupacional	
Sensibilização	
Substâncias de baixo peso molecular	Di-isocianetos, anidridos, produtos farmacêuticos, poeiras da madeira
Substâncias de alto peso molecular	Alérgenos derivados de animais, frutos do mar, látex
Induzida por irritantes, SDRA	Gases irritantes
Bissinose	Poeira do algodão
Efeito da poeira de cereais	Cereais
Bronquite crônica/DPOC	Poeira mineral, carvão
Doenças parenquimatosas	
Pneumonite por hipersensibilidade	Bactérias, fungos, proteínas animais
Doenças infecciosas	Tuberculose, vírus, bactérias
Pneumoconioses	Carvão, sílica, asbesto, berílio, cobalto
Lesão inalatória aguda	
Edema pulmonar, pneumonite tóxica, SDRA	Gases irritantes, metais
Febre por inalação de metais	Metais: óxido de zinco ou cobre
Febre por inalação de polímeros	Plásticos
Inalação de fumaça	Produtos de combustão
Neoplasias	
Câncer sinonasal	Poeira da madeira
Câncer de pulmão	Asbesto, sílica, radônio, urânio, gás mostarda, compostos com arsênio, diclorometil-éter, cádmio, cromo, níquel, hidrocarbonetos policíclicos, cloreto de vinil, tabagismo passivo
Mesotelioma pleural	Asbesto
Outras condições relacionadas ao asbesto	
Derrame pleural benigno	Asbesto
Placas pleurais	Asbesto
Espessamento pleural difuso	Asbesto
Atelectasia redonda ou pseudotumor	Asbesto

SDRA, síndrome da disfunção reativa das vias aéreas; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo.

quadro clínico indistinguível de doenças sem etiologia ocupacional dificultam o diagnóstico das DPOs.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

Existem relatos históricos de pneumoconioses, como casos de silicose já relatados na época do Antigo Egito,

da Grécia e de Roma. Atualmente, muitos países têm fiscalizado de forma intensa as atividades de risco. A adoção de medidas de segurança, como o uso de máscaras e a simples imersão em água da pedra a ser trabalhada (reduzindo, assim, a dispersão de poeira), tem reduzido significativamente a incidência de silicose. No Brasil, os dados são subestimados, já que muitos profissionais não têm carteira assinada e trabalham em subempregos. Nas

atividades de mineração de ouro subterrânea em Minas Gerais, tem-se a maior taxa brasileira de ocorrência de silicose (cerca de 4 mil casos).^{1,2}

Estima-se que 2 a 15% dos casos de asma sejam causados ou agravados por exposição ocupacional. Esse número pode ser subestimado, pois muitos casos não são diagnosticados, e uma grande porcentagem de trabalhadores abandona o emprego devido a efeitos adversos das exposições no ambiente de trabalho. As ocupações que evidenciam maior risco de desenvolvimento de pneumoconioses estão apresentadas na Tabela 106.2.^{1,2}

Patogênese das pneumoconioses

O desenvolvimento das pneumoconioses varia conforme o grau de depuração das partículas inaladas, que depende do mecanismo de defesa da barreira mucociliar e de mecanismos humorais e celulares. Além disso, o grau de resposta biológica ao agente diversifica-se de acordo com a quantidade de partículas inaladas, a duração e a intensidade da exposição, a natureza da partícula e a suscetibilidade do indivíduo.^{1,2}

O tabagismo altera o desenvolvimento natural das pneumoconioses, uma vez que prejudica o me-

canismo de depuração mucociliar das partículas inaladas.^{1,2}

No que se refere à natureza das partículas, observa-se que alguns agentes, como o carvão, podem acumular-se em grandes quantidades, porém determinando mínima resposta tissular. Já outros agentes, como a sílica e o asbesto, apresentam potentes efeitos biológicos.^{1,2}

SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e os sintomas das DPOs são muito variados e ocorrem conforme o tipo e o estágio da doença envolvida. Entre eles, os mais comuns são os seguintes:

- Tosse
- Tosse crônica
- Dispneia
- Escarro
- Astenia
- Perda de peso
- Cianose
- Broncospasmo
- Baqueteamento digital

TABELA 106.2 Ocupações e risco de pneumoconioses

Agente	Pneumoconiose	Exposição ocupacional ou ambiental
Sílica	Silicose	Mineração, corte de pedras, lapidação, marmorarias, indústria de cerâmicas, vidros, cimento, fundição, cosméticos, protéticos, cavadores de poços, artistas plásticos, jateadores de areia
Asbesto (amianto)	Asbestose	Indústria de materiais isolantes, construção e demolição de prédios, fábrica de telhas ou freios, tubulações, construção naval, encanadores, eletricitas
Berílio	Beriliose	Protéticos dentários, setor de energia nuclear, indústria aeroespacial, fábricas de lâmpadas fluorescentes
Carvão	Pneumoconiose dos mineiros de carvão	Atividades de mineração, principalmente de subsolo
Ferro	Siderose	Atividades extrativistas de minério de ferro, fábricas de pigmentos que contêm óxido de ferro, metalurgia de aço, ferro e ligas, solda a arco elétrico e oxietileno
Bário	Baritose	Fábrica de tintas, borrachas e vidros, além de contrastes em estudos radiológicos
Estanho	Estanose	Exposição a fumos e poeiras na manipulação do estanho e na sua fusão primária
Sílica e outras poeiras	Pneumoconiose por poeira mista	Termo inespecífico; geralmente há exposição à sílica e a algum outro mineral
Cobalto	Pneumoconiose por metais pesados	Fundições, retíficas de metais
Talco	Talcoose	Indústria de cerâmica, plásticos, papel, pintura, construção e cosmética, artesãos de pedra-sabão

QUADRO CLÍNICO

Nas fases iniciais, as pneumoconioses são praticamente assintomáticas, porém podem ser verificadas algumas alterações radiológicas. Em geral, o primeiro sintoma é a dispneia progressiva aos esforços, desenvolvendo dessaturação ao exercício, tosse crônica e produção de escarro (seja pela bronquite ocupacional ou decorrente do tabagismo). Nas fases mais avançadas, os indivíduos afetados podem apresentar astenia, perda de peso, dispneia aos mínimos esforços e em repouso, hipoxemia, insuficiência respiratória e *cor pulmonale*.^{1,2}

É importante avaliar a dispneia de forma objetiva a fim de acompanhar o desenvolvimento do quadro. A classificação da dispneia pela escala Modified Medical Research Council (MMRC) é útil.^{1,2}

Ao realizar exame físico, deve-se analisar a existência de estertores crepitantes e de sibilos. A ocorrência de cianose indica doença avançada. É incomum ocorrer baqueteamento digital em casos de silicose, e sua incidência atenta para outras condições associadas, especialmente neoplasias. Em pacientes com asbestose, cerca de 32 a 42% podem apresentar essa condição. Nesses casos, o baqueteamento prediz doença mais grave, associação com fibrose pulmonar, progressão mais acentuada e maior taxa de mortalidade.^{1,3}

A exposição à sílica, além de ocasionar a silicose, pode estar relacionada a outras situações, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão e doenças do colágeno. O portador de silicose apresenta mais chances de desenvolver tuberculose (silicotuberculose). Esse risco é favorecido em decorrência de anormalidades nos macrófagos e distorção da arquitetura pulmonar. É necessária alta suspeita clínica.^{1,2,4}

A ocorrência de pneumoconiose dos mineiros de carvão (PMC) ou silicose, fator reumatoide positivo e nódulos reumatoides pulmonares caracteriza a denominada síndrome de Caplan.^{1,2,4}

A exposição aguda ao berílio causa uma síndrome tóxica relacionada à dose que comumente afeta as vias aéreas superiores. A exposição intensa pode resultar em pneumonite química aguda com envolvimento tanto das vias aéreas quanto da alveolar. O termo beriliose é utilizado para casos de doença pulmonar granulomatosa crônica secundária à reação de hipersensibilidade ao berílio. Embora o pulmão seja o órgão mais afetado pela exposição crônica ao berílio, o envolvimento de outros órgãos, como linfonodos, pele e fígado, também foram relatados. A beriliose pode apresentar-se de forma assintomática nas fases iniciais e desenvolver sintomas associados à doença pulmonar intersticial, como tosse seca, desconforto retroesternal e dispneia progressiva. Hipercalcemia, nefrocalcinose, dor articular e caquexia são achados raros. A ocorrência de alterações das enzimas podem ocorrer concomitante-

mente ao envolvimento granulomatoso do fígado. Em 10 a 30% dos casos, pode haver comprometimento cutâneo, caracterizado por pequenos nódulos granulomatosos nos membros superiores ou no tórax.^{1,2,5}

Deve-se suspeitar de origem ocupacional da doença quando um adulto que trabalha apresenta início de asma ou quando esta piora após o indivíduo assumir um novo emprego. Nesses casos, há o relato de sintomas intermitentes, como tosse, dispneia, sibilância e tolerância reduzida ao exercício, associados à exposição no ambiente de trabalho. Sintomas que são atenuados no fim de semana, em feriados ou em períodos de afastamento do emprego são altamente sugestivos de asma ocupacional. Os sintomas podem manifestar-se semanas ou meses após o início da exposição. Em uma forma menos comum de asma, sem período de latência, os sintomas apresentam-se algumas horas após a primeira exposição. A anamnese pode possibilitar a identificação dos agentes desencadeadores da asma no ambiente de trabalho. O exame físico pode ser normal ou apresentar sinais relacionados à broncoconstrução nos casos de crise ativa ou recente.^{1,2}

DIAGNÓSTICO

■ Pneumoconioses

O diagnóstico das pneumoconioses é realizado com base no quadro clínico, na história detalhada, com identificação da exposição e do período de latência compatível, e nos achados da radiografia de tórax. A maioria dos casos de PMC, asbestose e silicose apresenta história de exposição de décadas (20 a 30 anos). Uma forma aguda de silicose decorre da exposição intensa, mas de curto período (meses a poucos anos), principalmente em pacientes com alta exposição em lugares fechados, como na construção de túneis, ou na manufatura de sabões abrasivos. A beriliose ocorre após exposição industrial ao berílio, e 1 a 5% dos indivíduos expostos desenvolve a doença. O período de latência entre o início da exposição e o aparecimento dos sintomas é de 10 anos.^{1,2,4}

Na radiografia de tórax realizada em pacientes com silicose, observam-se múltiplos nódulos pulmonares com menos de 1 cm, predominando nos dois terços superiores dos pulmões. Com o desenvolvimento da doença, ocorre coalescência dos nódulos, gerando grandes massas de fibrose (silicose complicada) (Fig. 106.1). A ocorrência de calcificações dos linfonodos hilares e mediastinais, dando um aspecto de casca de ovo, sugere silicose e apresenta-se em cerca de 20% dos casos. Opacidades periféricas grandes, com ou sem cavitações, podem ser observadas em pacientes com artrite reumatoide. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, são verificadas opacidades do tipo micronódulos centrolobulares e subpleurais. Na forma aguda de silicose, pode ser observado um padrão miliar. O aco-

metimento radiológico em casos de PMC é semelhante ao da silicose, entretanto geralmente não há calcificações.^{1,2,4}

Em pacientes com asbestose, há um predomínio do infiltrado intersticial nos lobos inferiores (regiões posterobasais), de padrão reticular ou micronodular (Figs. 106.2 e 106.3). O acometimento das regiões superiores e o faveolamento ocorrem nas fases mais tardias da doença. Já na TC de tórax, são observadas linhas subpleurais paralelas, fibrose predominantemente em regiões posterobasais, placas pleurais e faveolamento em casos de doença avançada. Além do acometimento intersticial, a exposição ao asbesto relaciona-se a outras situações clínicas, como atelectasia redonda (síndrome de Blesosky), mesotelioma de pleura e câncer de pulmão.⁶⁻⁹



FIGURA 106.1

Radiografia mostrando opacidades coalescentes predominando nos lobos superiores de um paciente com silicose complicada.



FIGURA 106.2

Radiografia mostrando infiltrado reticulonodular difuso bilateral em paciente com asbestose.

Os achados radiológicos do tórax não são específicos em pacientes com beriliose, e o principal diagnóstico diferencial é realizado com a sarcoidose. Observam-se mais comumente anormalidades arredondadas ou reticulares, localizadas nos lobos superiores ou com distribuição difusa em ambos os pulmões. Ocorrem adenopatias hilares em cerca de 50% dos casos. Estas diferenciam-se da adenopatia da sarcoidose por seu maior volume. Com a progressão da doença, podem ser identificadas áreas de fibrose, retração hilar, massas conglomeradas e bolhas enfisematosas. A ocorrência de espessamento pleural é indício de doença prolongada.^{1,2,5}

Os testes funcionais pulmonares podem apresentar resultados normais nos quadros iniciais e são utilizados para determinar a gravidade da pneumoconiose. Quando os resultados desses exames forem anormais, a espirometria pode evidenciar padrão obstrutivo, restritivo ou misto conforme o tipo de pneumoconiose e a associação com tabagismo. Casos com fibrose massiva apresentam redução de volumes pulmonares e da capacidade de difusão. Pode-se verificar hipoxemia inicialmente durante o exercício e, nos casos avançados, no repouso.^{1,2}

A realização de fibrobroncoscopia e biópsia pulmonar geralmente não é necessária para estabelecer o diagnóstico das pneumoconioses, mas esses exames podem ser úteis nos casos em que os achados clínicos são duvidosos ou há suspeita de complicações, como neoplasia ou tuberculose. Nesse último caso, o material deve ser enviado para cultura. Um estudo adicional para verificar a existência de sílica ou de fibras de asbesto, ou de corpos de asbesto (fibras de asbestos cobertas por proteínas e compostos contendo hemossiderina), no tecido pulmonar pode ser realizado. O achado de corpos de asbesto no escarro indica exposição, e não necessariamente doença.^{1,2}

Pode haver fator reumatoide ou fator antinuclear no soro em 13% dos pacientes com PMC simples e em 45% daqueles com doença complicada, mesmo que eles não apresentem doença do colágeno.^{1,2,4}

Para o diagnóstico de beriliose, além da história de exposição e do quadro clínico compatível, é verificada reação granulomatosa (exame histopatológico) e hipersensibilidade ao berílio. Essa hipersensibilidade pode ser evidenciada testando-se a resposta proliferativa ao berílio em linfócitos obtidos por meio de lavado broncoalveolar, a qual apresenta resultado positivo em quase todos os casos. Alternativamente, pode-se realizar teste com linfócitos do sangue periférico, sendo positivo em cerca de 50% dos pacientes com beriliose. A utilização desses testes está limitada devido às suas disponibilidades.^{1,2,5}

O eletrocardiograma e o ecocardiograma podem evidenciar hipertrofia ventricular direita, e, a partir da gasometria arterial, pode-se identificar hipoxemia nos casos avançados.^{1,2}

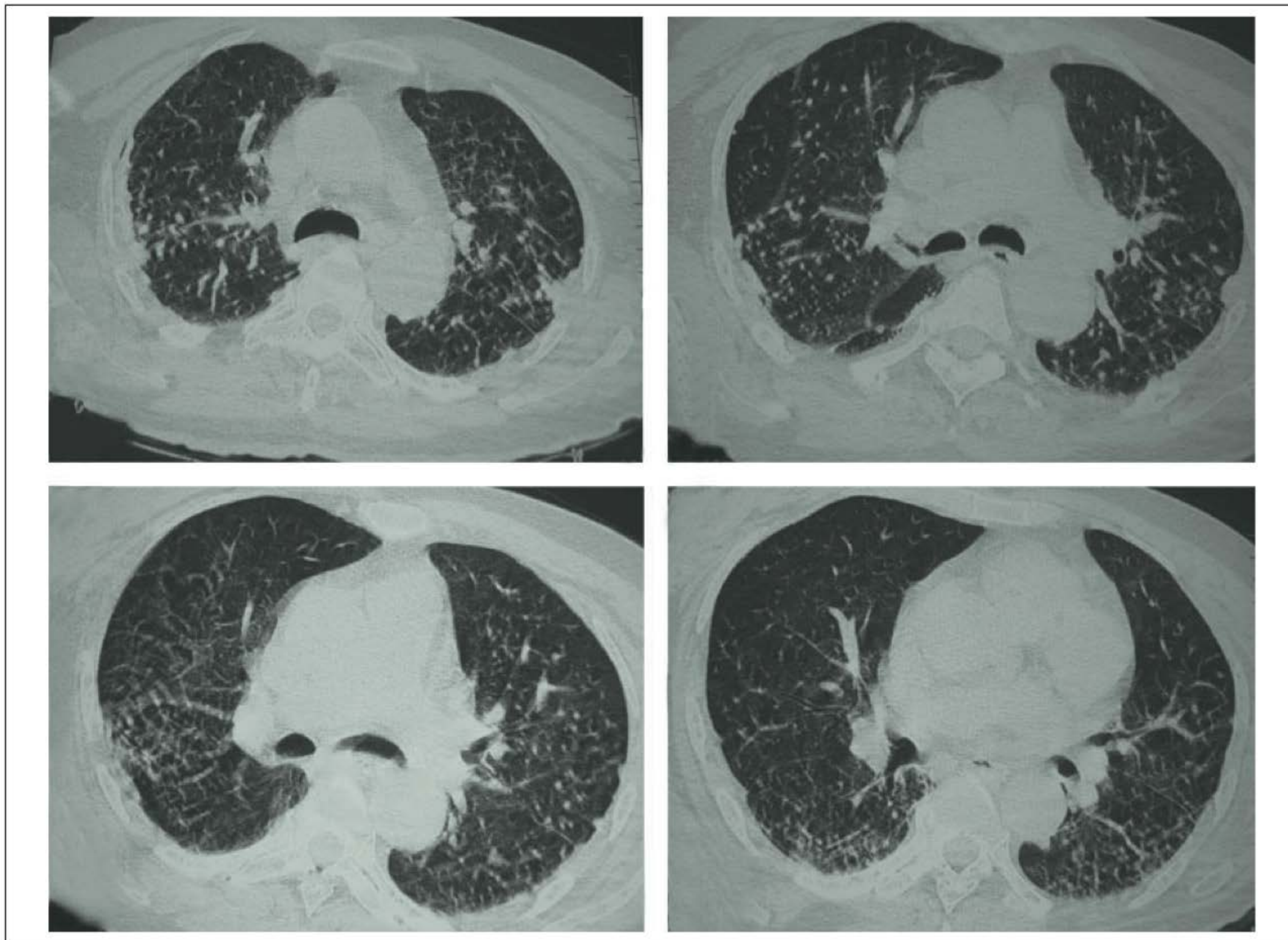


FIGURA 106.3

Tomografia computadorizada mostrando infiltrado reticulonodular difuso bilateral em paciente com asbestose.

■ Asma ocupacional

Para se obter o diagnóstico de asma ocupacional, os seguintes critérios devem ser adotados:

- Diagnóstico de asma
- Início da asma após a entrada no local de trabalho
- Associação entre sintomas de asma e trabalho
- Um ou mais dos critérios a seguir: exposição a agentes no trabalho que possam apresentar risco de desenvolvimento de asma ocupacional, mudanças no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), ou no pico de fluxo expiratório, relacionadas à atividade de trabalho, mudanças na reatividade brônquica relacionadas à atividade de trabalho, positividade para um teste de broncoprovocação específico ou início da asma com uma evidente associação com exposição a um agente irritante no local de trabalho.^{1,2}

TRATAMENTO

Não há tratamento específico para os pacientes com pneumoconioses. A intervenção precoce, ou seja, o afastamento do agente causador é o melhor tratamento. As terapias associadas incluem oxigenoterapia, se houver hipoxemia, ou dessaturação significativa ao exercício, medidas de cessação ao tabagismo, vacinação anti-*influenza* e antipneumocócica, indicação de quimioprofilaxia, se houver tuberculose, com isoniazida nos casos com PPD reator (excluída doença ativa), e, nos casos avançados, transplante pulmonar.^{1,10}

Não há benefícios estabelecidos com o uso de corticosteroides, à exceção da beriliose. Nas fases iniciais da beriliose, pode ocorrer resolução completa das anormalidades radiológicas com o tratamento. A dose do corticosteroide deve ser reduzida ao mínimo necessário para controlar a doença. A recorrência é comum com a redução da dose. Não se relatou resolução espontânea.^{1,5}

Em casos de DPOs, o diagnóstico correto e a determinação da relação causal podem ser difíceis. Deve-se considerar que mais de um diagnóstico pode coexistir na mesma situação clínica, como, por exemplo, a silicose complicada com tuberculose ou a asbestose complicada por câncer de pulmão.¹

Em pacientes com asma ocupacional, a cessação da exposição ocupacional é uma medida fundamental. O tratamento é semelhante ao da asma não ocupacional. Uma vez que ocorre sensibilização por um agente, mesmo baixas concentrações podem desencadear uma crise de asma.¹

CASO CLÍNICO COMENTADO

A radiografia de tórax evidenciou opacidades pulmonares em lobos superiores. Na espirometria, foi verificado um padrão obstrutivo. Dessa forma, o quadro clínico apresentado pelo paciente, a história de exposição à sílica (jateamento de areia) e os achados radiológicos corroboraram o diagnóstico de silicose.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Doenças respiratórias ambientais e ocupacionais. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 2):S1-S134.
2. Gulati M, Redlich CA. Occupational lung disorders: general principles and approaches. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 933-42.
3. Coutts II, Gilson JC, Kerr IH, Parkers WR, Turner-Warwick M. Significance of finger clubbing in asbestosis. Thorax. 1987;42(2):117-9.
4. Petsonk EL, Parker JE. Coal worker's lung diseases and silicosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 967-80.
5. Kreider ME, Rossman MD. Chronic beryllium disease and hard-metal lung diseases. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 959-66.
6. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(5):1409-13.
7. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. Am Rev Respir Dis. 1986;134(2):363-8.
8. Hessel PA, Gamble JF, McDonald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: a critical assessment of the epidemiological evidence. Thorax. 2005;60(5):433-6.
9. Banks DE, Wang ML, Parker JE. Asbestos exposure, asbestosis, and lung cancer. Chest. 1999;115(2):320-2.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Pneumoconioses [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://portalsaude.gov.br/portal/arquivos/pdf/06_0443_M.pdf.

Fibrose cística no adulto

Denise Rossato Silva

Paulo de Tarso Roth Dalcin

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 25 anos, comparece à consulta relatando história de infecções respiratórias de repetição desde a infância. Ela apresenta tosse e expectoração crônicas. Não faz queixas gastrintestinais. Utiliza corticoide inalatório para tratamento de asma. Ao realizar exame, verificam-se hipocratismo digital, índice de massa corporal (IMC) de 19 kg/m² e crepitanes nos terços superiores de ambos os campos pulmonares. A radiografia de tórax sugere bronquiectasias nos lobos superiores. A paciente tem um filho que está realizando exames para investigação de fibrose cística.

DEFINIÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7, que é responsável pela codificação da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [CFTR]). Essa proteína constitui-se em um canal de cloretos na membrana apical das células epiteliais exócrinas, regulando e participando do transporte de eletrólitos por meio das membranas celulares. Essa condição é multissistêmica, caracterizando-se por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina, doença hepática, problemas na motilidade intestinal, infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) e concentrações elevadas de eletrólitos no suor.¹⁻⁵

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da FC varia de 1/1.200 até 1/4.000 na população branca, sendo considerada rara em asiáticos e africanos. A FC também é uma doença que ocorre em adultos. De acordo com dados norte-americanos, 10% dos indivíduos com FC têm mais de 40 anos de idade, e 36%, mais de 18 anos. No Brasil, não existem estudos epidemiológicos que permitam estimar a incidência da doença.¹⁻⁵

PATOGÊNESE

A disfunção da CFTR é a base para os defeitos celulares e explica as alterações nos diversos órgãos afetados em casos de FC. A CFTR se expressa nas células epiteliais do trato respiratório, no pâncreas, no intestino, nas glândulas sudoríparas e salivares e por meio da membrana apical das células epiteliais com aumento da absorção celular de sódio, resultando em secreção extracelular desidratada e viscosa que se associa a obstrução luminal, destruição e cicatrização nos dutos exócrinos. Nos pulmões, essas alterações causam um ciclo vicioso de inflamação, infecção bacteriana, destruição da arquitetura brônquica e surgimento de bronquiectasias.⁶

SINAIS E SINTOMAS

A apresentação clínica típica é de uma doença pulmonar supurativa e obstrutiva, com exocrinopatia pancreática, e presença ou não de história familiar. Em cerca de 90% dos pacientes, há insuficiência pancreática exócrina. Ocorre azoospermia obstrutiva na maioria dos homens afetados. Os pacientes com FC sem doença pancreática apresentam um curso mais leve da doença, melhor estado nutricional, melhor função pulmonar e diagnóstico mais tardio. No Quadro 107.1, podem

ser observados os achados clínicos consistentes com o diagnóstico de FC.¹⁻⁵

DIAGNÓSTICO

A Tabela 107.1 apresenta os critérios diagnósticos de FC.

■ Teste do suor

O teste do suor realizado por meio da iontoforese quantitativa pela pilocarpina é considerado o padrão-ouro para a confirmação do diagnóstico de FC. Deve-se analisar o teste do suor sempre considerando o contexto clínico. O cloreto fornece a melhor discriminação diagnóstica. Utiliza-se a medida do sódio para controle de qualidade. Valores muito diferentes entre o cloreto e o sódio indicam problemas na coleta ou na análise. As concentrações de cloreto e de sódio estão proporcionalmente elevadas (cerca de 15 mmol/L) em casos de FC, e a razão das concentrações de cloreto e de sódio é quase sempre maior do que 1. Uma concentração de cloreto maior do que 60 mmol/L

TABELA 107.1 Critérios diagnósticos de fibrose cística

Achados de FC		Evidência laboratorial de disfunção da CFTR
≥ 1 achado fenotípico		Teste do suor positivo
ou		ou
Triagem neonatal positiva	mais	DPN positiva
ou		ou
História familiar positiva		2 mutações* na CFTR

CFTR, regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; DPN, diferença de potencial nasal.
*As mutações na CFTR devem ser conhecidas como causadoras de FC.

Fonte: Adaptada de Rosenstein e Cutting.⁷

QUADRO 107.1 Achados fenotípicos consistentes com o diagnóstico de fibrose cística

Doença sinopulmonar crônica manifestada por:

- Colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e não mucoide e *Burkholderia cepacia*
- Tosse e expectoração crônicas
- Anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação)
- Obstrução das vias aéreas com sibilância e alçaponamento aéreo
- Pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais
- Baqueteamento digital

Anormalidades gastrintestinais e nutricionais:

- Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal
- Pancreática: insuficiência pancreática e pancreatite recorrente
- Hepática: doença hepática crônica manifestada por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular
- Nutricional: prejuízo de desenvolvimento (desnutrição proteicocalórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis

Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica

Anormalidades urogenitais masculinas que resultam em azoospermia obstrutiva (ausência congênita bilateral dos dutos deferentes).

contribui para o diagnóstico de FC. Os valores de cloreto entre 40 e 60 mmol/L são considerados limítrofes e podem ser observados em casos atípicos ou não clássicos de FC.¹⁻⁵

O teste do suor deve ser realizado sempre, pelo menos, duas vezes em cada paciente, preferentemente com intervalo de semanas entre eles. É necessário que um teste do suor positivo seja realizado novamente ou confirmado por análise de mutações. O teste do suor com valor limítrofe também deve ser repetido. Se o resultado continuar indeterminado, devem ser solicitados testes diagnósticos adicionais. O Quadro 107.2 lista algumas das causas de resultados falso-positivos e falso-negativos no teste do suor.¹⁻⁵

■ Análise de mutações

A identificação de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR, em um contexto clínico ou história familiar compatível, estabelece o diagnóstico de FC. Entretanto, verificar uma ou nenhuma mutação no gene da CFTR não descarta o diagnóstico de FC. Algumas das mutações podem ser associadas a um fenótipo mais leve. Além disso, foram relatados casos de pacientes com FC típica sem evidência de mutações nos genes da CFTR. Portanto, com a existência de genótipos complexos, fatores modificadores e mutações atenuadoras, o diagnóstico de FC deve ser realizado com a contribuição dos achados clínicos.¹⁻⁵

A análise de mutações para confirmar o diagnóstico de FC apresenta alta especificidade, porém baixa sensibilidade. Esta decorre da existência de um grande número de mutações conhecidas como causa de FC (mais de 1.500) e do fato de que os painéis comerciais disponíveis para essa análise estudam apenas uma minoria dessas mutações. Poucos centros de referência podem disponibilizar

QUADRO 107.2 Causas de falso-positivos e falso-negativos no teste do suor

Falso-positivos	Falso-negativos
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiência suprarrenal• Anorexia nervosa• Dermatite atópica grave• Doença celíaca (com hipoproteinemia)• Hipoparatiroidismo• Hipotireoidismo• Diabetes insípido• Disfunção autonômica• Hipogamaglobulinemia• Pseudo-hipoaldosteronismo• Desnutrição• Hiperplasia suprarrenal congênita• Síndrome de Mauriac• Displasia ectodérmica• Síndrome de Klinefelter• Síndrome de Munchausen	<ul style="list-style-type: none">• Diluição da amostra• Desnutrição• Edema periférico• Quantidade de suor insuficiente• Hipoproteinemia• Desidratação• Mutações da CFTR com função preservada dos dutos das glândulas sudoríparas

CFTR, regulador da condutância transmembrana da fibrose cística.

painéis com mais mutações ou realizar o sequenciamento genético para o diagnóstico dos casos atípicos.¹⁻⁵

A mutação mais comum, ΔF508, causa uma deleção da fenilalanina na posição 508. Aproximadamente 70% dos indivíduos afetados apresentam uma cópia da ΔF508, sendo cerca de 25% desses homozigotos para a mutação. Indivíduos afetados com um genótipo heterozigoto evidenciam características fenotípicas típicas, havendo menos de 5% de funcionamento da CFTR.¹⁻⁵

■ **Diferença de potencial nasal**

Em pacientes com FC, as anormalidades do transporte iônico no epitélio respiratório estão associadas a um padrão alterado na diferença de potencial nasal (DPN). Especificamente, três características distinguem a FC:

- DPN basal mais elevada
- Maior inibição da DPN após a perfusão nasal com amilorida
- Pouca ou nenhuma alteração na DPN após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de Cl⁻ e isoproterenol

Uma DPN aumentada, associada a quadro clínico ou história familiar positiva, fundamenta o diagnóstico de FC. Entretanto, o fato de não haver aumento na DPN não descarta o diagnóstico de FC, pois um resultado falso-negativo pode ocorrer se o paciente apresentar epitélio inflamado ou polipose nasal. Esse teste pode ser utilizado nos casos em que o teste do suor evidencia resultado

indeterminado e a análise genética não é esclarecedora. Recomenda-se que a DPN seja avaliada pelo menos duas vezes em momentos diferentes. Entretanto, essa técnica requer uma padronização rigorosa, é difícil de ser realizada e não está disponível em todos os centros.¹⁻⁵

■ **Tomografia computadorizada dos seios da face**

Os pacientes com FC podem apresentar sinusite crônica e pólipos nasais. Caso haja suspeita dessas doenças, a TC dos seios da face deve ser solicitada.¹⁻⁵

■ **Glicemia de jejum e teste de tolerância à glicose oral**

À medida que os pacientes com FC ficam mais velhos, existe maior probabilidade do surgimento de diabetes melito relacionado à FC (DMFC), especialmente se houver insuficiência pancreática exócrina. Até 30% dos pacientes com mais de 25 anos podem apresentar DMFC. Algum grau de intolerância à glicose ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com FC que têm mais de 18 anos de idade. As mulheres com DMFC apresentam pior prognóstico do que os homens. Deve-se realizar rastreamento periódico com glicemia de jejum em todos os pacientes com FC. A curva glicêmica anual é o melhor teste de rastreamento para pacientes com mais de 10 anos.^{1-5,8}

■ **Ultrassonografia do abdome superior**

Realiza-se a ultrassonografia do abdome superior a fim de avaliar a função hepatobiliar nos pacientes com FC. Os testes de função hepática apresentam baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico, por isso opta-se pela ultrassonografia para a identificação da doença hepática em adultos. Utiliza-se um sistema de escore ultrassono-gráfico na avaliação.¹⁻⁵

■ **Elastase-1 fecal**

Esse teste possibilita a verificação da quantidade de elastase-1 pancreática em amostra de fezes. É utilizado para avaliar a função pancreática de pacientes com FC. A enzima elastase-1 é produzida pelo pâncreas e não é degradada durante o trânsito intestinal. O teste utiliza o método Elisa e evidencia valores reduzidos em pacientes com insuficiência pancreática. Os valores iguais ou maiores do que 200 µg/g correspondem à função pancreática normal, e os menores do que 200 µg/g, à insuficiência pancreática, apresentando sensibilidade de 98 a 100% e especificidade de 93 a 100%. Não há influência do uso de suplementação enzimática.¹⁻⁵

■ Dosagem da gordura fecal – teste de van de Kamer – e coeficiente de absorção de gordura

A quantificação de gordura fecal nas fezes de 72 horas pelo método de van de Kamer foi um dos testes mais utilizados para o diagnóstico de má absorção de gordura. A constatação de excreção de gordura nas fezes maior do que 3,5 a 4 g ou coeficiente de absorção menor do que 93% indica esteatorreia. Entretanto, o teste é difícil de ser realizado, pois deve-se coletar fezes durante três dias após dieta com quantidade fixa de gordura e, por isso, é pouco disponibilizado no Brasil.¹⁻⁵

■ Exame do escarro

A causa mais comum de bronquiectasias em países nos quais a tuberculose e a pneumonia na infância não são prontamente tratadas é o dano pós-infeccioso. Portanto, deve-se solicitar, na avaliação diagnóstica inicial de bronquiectasias, gram, cultura, pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente, cultura para micobactérias, pesquisa direta e cultura para fungos.¹⁻⁵

É necessário solicitar o exame do escarro periodicamente em casos de FC (mínimo de quatro amostras anuais e sempre que houver exacerbação). A colonização/infecção persistente inicial envolve geralmente *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Posteriormente, surgem a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Burkholderia cepacia*.¹⁻⁵

■ Avaliação da função pulmonar

Os testes de função pulmonar, especialmente a espirometria, são utilizados para realizar o acompanhamento de pacientes com FC e correlacionam-se com o prognóstico. Podem ser verificados distúrbios obstrutivos, restritivos ou combinados. A redução anual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é estimada em cerca de 1 a 2%.¹⁻⁵

■ Espermograma

A realização do espermograma pode contribuir de forma secundária para o diagnóstico da FC. Cerca de 90 a 95% dos homens com FC apresentam azoospermia obstrutiva e infertilidade.¹⁻⁵

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com FC exige uma abordagem multidisciplinar. É realizado com base no tratamento sintomático e na correção das disfunções orgânicas. A abordagem terapêutica adequada pode retardar a doença pulmonar, principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com FC.¹⁻⁵

■ Antibioticoterapia

A administração de antibióticos é fundamental para o tratamento da doença pulmonar em pacientes com FC. Esses pacientes devem ser avaliados rotineiramente, de preferência a cada quatro meses, quanto à microbiologia e antibiograma do escarro. Os antibióticos podem ser utilizados em quatro situações clínicas específicas:^{1-5,9,10}

No tratamento das exacerbações infecciosas.

Os pacientes com FC podem apresentar agravamentos periódicos na intensidade de seus sintomas respiratórios, relacionados a infecções respiratórias, exposição a poluentes atmosféricos ou hiper-reatividade das vias aéreas. Pode-se realizar o tratamento intermitente das exacerbações com antibióticos por via oral ou por via intravenosa, de acordo com a gravidade do quadro clínico. Para os pacientes com exacerbações mais graves, preconiza-se o tratamento com antibióticos por via intravenosa, durante 14 a 21 dias, sendo geralmente necessária a hospitalização. Os antibióticos são escolhidos com base na revisão das culturas de escarro e antibiogramas mais recentes. O alvo do tratamento antibiótico abrange os patógenos especificamente relacionados à FC, como *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *B. cepacia*. Como a *P. aeruginosa* é o patógeno mais frequentemente isolado em adultos com FC, geralmente se utiliza o tratamento com fluoroquinolonas para as exacerbações leves, enquanto a combinação de uma droga betalactâmica com um aminoglicosídeo é indicada para o tratamento das exacerbações mais graves.^{1-5,9,10}

Na erradicação ou no tratamento a longo prazo para o *Staphylococcus aureus*. Até o momento, não existem evidências suficientes para definir a utilização de antibioticoterapia profilática para o *S. Aureus*.^{1-5,9,10}

Na erradicação precoce da infecção por *P. aeruginosa*. A aquisição e a persistência da *P. aeruginosa* no trato respiratório inferior de pacientes com FC estão associadas a maiores taxas de morbidade e mortalidade. Inicialmente, as cepas isoladas apresentam aspecto não mucóide, têm multissensibilidade aos antibióticos e podem ser erradicadas por meio de tratamento antibiótico agressivo. Entretanto, com o tempo, desenvolvem-se cepas de *P. aeruginosa* com fenótipo mucóide que se associam a declínio mais acelerado na função pulmonar e maior risco de morte. A infecção crônica da *P. aeruginosa* de fenótipo mucóide é geralmente impossível de ser erradicada, e o objetivo do tratamento antibiótico passa a ser, então, suprimir o patógeno. Assim, com a identificação inicial da *P. aeruginosa*, recomenda-se tratamento precoce e agressivo a fim de tentar erradicar e prevenir a infecção crônica. Entretanto, não se sabe com certeza o melhor regime terapêutico e a sua duração para a erradicação precoce da *P. aeruginosa*. Uma alternativa

prática para essa abordagem consiste na combinação da ciprofloxacino oral com a colistina inalatório por um período de três a seis semanas. Nos pacientes com recidiva ou naqueles com identificação inicial de cepas mucoides, sugere-se que o tratamento seja realizado durante três meses. A utilização da tobramicina inalatória por 28 dias também evidenciou uma significativa taxa de erradicação. A erradicação também foi observada com a combinação de antibióticos por via intravenosa com antibióticos inalatórios, apresentando, porém, desvantagens econômicas e logísticas.^{1-5,9,10}

No tratamento supressivo da infecção crônica por *P. aeruginosa*. O uso inalatório de antibióticos tem sido empregado como forma de tratamento supressivo da infecção crônica pela *P. aeruginosa*, com evidências de melhora nos desfechos funcionais e no curso clínico. Estudos iniciais utilizaram os aminoglicosídeos, em especial a tobramicina, nas doses de 60 a 80 mg, nebulizadas duas a três vezes ao dia. A colistina (polimixina E) tem sido amplamente utilizada na Europa, na dose de 500.000 a 1.000.000 UI, nebulizado duas vezes ao dia. Uma preparação de tobramicina inalatória livre de fenol, administrada nas doses de 300 mg, duas vezes ao dia, por 28 dias, com intervalo livre de 28 dias, tem sido a forma de tratamento melhor estudada em ensaios clínicos. A despeito desses avanços, ainda são necessárias evidências para definir a melhor droga para a supressão crônica.^{1-5,9,10}

Tem sido observado que o tratamento oral com macrolídeo melhora a função pulmonar e reduz a frequência de exacerbações em pacientes com *P. aeruginosa*. Os principais efeitos adversos apontados são náuseas e diarreia. Hepatotoxicidade e ototoxicidade também têm sido evidenciadas. Os macrolídeos parecem exercer seus efeitos por meio de ação sobre a bactéria patogênica (afeta a formação do biofilme da *P. aeruginosa*) e sobre o hospedeiro (efeitos imunomodulatórios). O benefício do uso prolongado da azitromicina parece se estender também aos pacientes sem infecção pela *P. aeruginosa*. Existe uma grande heterogeneidade na resposta à azitromicina. As doses utilizadas de azitromicina foram de 250 a 500 mg ao dia, e de 250 mg (peso < 40 kg) a 500 mg, três vezes por semana.^{1-5,9,11}

■ Higiene das vias aéreas e exercício

As medidas mecânicas para aumentar o *clearance* mucociliar têm sido fundamentais no tratamento de pacientes com FC. Existem várias técnicas fisioterápicas para a higiene das vias aéreas. À medida que o paciente torna-se adulto, a autonomia passa a ser uma prioridade. Mais recentemente, foram desenvolvidas técnicas fisioterápicas que permitem a higiene das vias aéreas sem assistência.

Esses métodos incluem drenagem autogênica, drenagem autogênica modificada, ciclo ativo da respiração, técnica de expiração forçada, pressão expiratória positiva aplicada por máscara, técnicas com dispositivos oscilatórios orais, compressões torácicas de alta frequência e ventilação percussiva intrapulmonar.^{1-5,9}

Os pacientes com sintomas respiratórios mínimos podem necessitar apenas de uma sessão de fisioterapia por dia; já aqueles com doença pulmonar mais grave ou com grande quantidade de secreção, de três ou mais sessões por dia.^{1-5,9}

A atividade física aumenta o *clearance* das vias aéreas e é um importante adjuvante nas medidas de higiene brônquica. O exercício atenua o declínio da função pulmonar, melhora o desempenho cardiovascular, aumenta a capacidade funcional e melhora a qualidade de vida.^{1-5,9}

■ Agentes mucolíticos

A viscosidade anormal do escarro em pacientes com FC é causada pelo DNA extracelular liberado pelos neutrófilos. A preparação de DNase humana recombinante ou alfadornase, administrada pela via inalatória, diminui a viscosidade do escarro por meio da degradação do DNA extracelular em pequenos fragmentos. Observou-se o benefício da alfadornase em pacientes com mais de 5 anos de idade e com VEF₁ 40% maior do que o previsto, com redução na taxa de exacerbação da doença pulmonar de 22% e melhora no VEF₁ de 5,8%. Em pacientes com doença pulmonar mais grave (VEF₁ < 40% do previsto), verificou-se benefício funcional pulmonar, mas não redução nas exacerbações. A dose recomendada da alfadornase é de 2,5 mg, por nebulização, uma vez ao dia. Os principais efeitos adversos são rouquidão, alteração da voz e faringite. Na maioria dos casos, esses sintomas são autolimitados. A nebulização com solução salina hipertônica aumenta o transporte ciliar, melhora as propriedades reológicas do escarro e a hidratação da superfície das vias aéreas. Já a nebulização com solução salina de 3 a 7% evidencia melhora do *clearance* mucociliar e da função pulmonar em curto período de tempo. Mais recentemente, testou-se, em um ensaio clínico, a nebulização de 4 mL de solução salina hipertônica a 7%, durante um período de 48 semanas, apontando significativa melhora funcional pulmonar e redução de 56% nas taxas de exacerbação, não havendo associação com piora de infecção bacteriana ou inflamação. Dessa forma, a nebulização com solução salina hipertônica, precedida pela inalação de um broncodilatador, é uma medida terapêutica de baixo custo e segura para pacientes com FC, cujos benefícios terapêuticos parecem ocorrer independentemente do uso da alfadornase.^{1-5,9}

■ Broncodilatadores

A hiper-reatividade brônquica é uma manifestação muito frequente em casos de FC, ocorrendo em cerca de metade dos pacientes. Os agonistas β 2-adrenérgicos de curta ação são utilizados geralmente antes da fisioterapia respiratória a fim de facilitar o *clearance* das vias aéreas, havendo melhora funcional na maioria dos pacientes. O uso de brometo de ipratrópio apresenta dados limitados e questionáveis, mas em geral proporciona modesto benefício funcional.^{1-5,9}

■ Agentes anti-inflamatórios

A administração de corticosteroides orais parece retardar a progressão da doença pulmonar, mas os benefícios são contrabalançados pelos efeitos adversos, como catarata e prejuízo no crescimento. São necessárias mais evidências para que se estabeleça o uso de corticosteroides sistêmicos nas exacerbações, estando reservado para casos de exacerbações graves e em que há hiper-reatividade brônquica. Ainda não há consenso sobre o benefício da utilização de corticosteroides inalatórios para pacientes com FC.^{1-5,9}

Doses elevadas de ibuprofeno reduzem a taxa de declínio do VEF₁, as hospitalizações e melhoram o estado nutricional. Entretanto, as incidências de insuficiência renal e hemorragia gastrointestinal duplicaram, limitando sua utilização.^{1-5,9}

■ Suporte nutricional

O estado nutricional apresenta um importante papel no curso clínico da FC. Prejuízos no estado nutricional acarretam alterações na função pulmonar e interferem na sobrevida do paciente. Dessa forma, a intervenção nutricional deve ser precoce, e todo paciente com FC deve ser avaliado regularmente a fim de monitorar o estado nutricional e assegurar uma adequada ingesta calórica. Recomenda-se uma dieta rica em gorduras, com 35 a 40% das calorias a partir dessa fonte. Para pacientes com FC, podem ser necessárias 120 a 150% das necessidades diárias estimadas. O objetivo é manter o IMC entre 20 e 25 mg/m².¹⁻⁵

■ Suplementação de oxigênio

Nas fases mais avançadas da FC, ocorrem hipoxemia e hipertensão pulmonar. Os critérios utilizados para realização de oxigenoterapia contínua são extrapolados dos estudos com doença pulmonar obstrutiva crônica: pressão arterial de oxigênio menor do que 55 mmHg, na vigília e em ar ambiente, ou pressão arterial de oxigênio menor do que 59 mmHg, havendo edema de membros inferiores, policitemia ou evidência eletrocardiográfica/ecocardiográfica de aumento de câmaras direitas ou hi-

pertensão pulmonar. Alguns pacientes podem necessitar de oxigenoterapia durante o exercício se a saturação de oxigênio for menor do que 88 a 90%. Indica-se oxigenoterapia noturna se a saturação de oxigênio for menor do que 88 a 90% por 10% ou mais do período total de sono.¹⁻⁵

■ Abordagem das manifestações extrapulmonares

Os pacientes com FC e fenótipo de insuficiência pancreática exócrina devem receber suplementação de enzimas pancreáticas nas refeições e nos lanches. A dose inicial de enzimas para o adulto é de aproximadamente 500 U de lipase/kg/refeição, e a metade dessa dose deve ser administrada nos lanches. As doses devem ser ajustadas, de acordo com as necessidades clínicas, até o máximo de 2.500 U de lipase/kg/refeição. Os pacientes com insuficiência pancreática estão predispostos à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. Recomenda-se rotineiramente a suplementação dessas vitaminas.¹⁻⁵

Aproximadamente 20 a 25% dos pacientes com FC desenvolvem doença hepática, mas apenas 6 a 8% deles evoluem para cirrose. Os testes de função hepática apresentam baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. Um sistema de escore ultrassonográfico pode contribuir para a identificação da doença hepática crônica em adultos. Há evidências de benefício do ácido ursodeoxicólico em casos de doença hepática relacionada com a FC. A dose apropriada é 20 mg/kg/dia, fracionada em duas vezes. O transplante hepático tem sido uma estratégia terapêutica importante para os pacientes com doença hepática crônica avançada.¹⁻⁵

À medida que os pacientes ficam mais velhos, a prevalência de diabetes melito e de intolerância à glicose aumenta. O estado clínico e a função pulmonar deterioram-se nos anos precedentes ao diagnóstico do diabetes, e ocorre piora na sobrevida. O rastreamento regular com testes orais de tolerância à glicose possibilita a intervenção precoce com insulina.^{1-5,8}

A prevalência de osteoporose varia de 38 a 77% em pacientes adultos. Os princípios para prevenir a doença óssea consistem em vigilância intensa, principalmente durante a puberdade, associada a exercício físico e suplementação com cálcio e vitaminas D e K. Os bifosfonados, por via oral ou intravenosa, são utilizados para tratar doença estabelecida.¹⁻⁵

Entre os homens com FC, 95% são inférteis. Técnicas como aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo, aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo e biópsia testicular proporcionam a obtenção de espermatozoides. A técnica de concepção assistida de injeção intracitoplasmática do espermatozoide no oócito possibilita a paternidade biológica desses pacientes. No entanto, é um processo com

alto custo, disponível somente em grandes centros e com uma taxa de sucesso por ciclo de 12 a 45%.¹⁻⁵

Embora existam relatos sobre a redução na fertilidade feminina em pacientes com FC, essa afirmativa tem sido questionada. A escolha do contraceptivo é difícil e deve ser realizada de forma individual. O uso da contracepção oral pode acarretar piora do diabetes, da má absorção e da disfunção hepática. Entretanto, a administração de antibióticos de largo espectro pode afetar a absorção e a eficácia dos contraceptivos orais. Os desfechos fetais e maternos da gestação em casos de FC geralmente são favoráveis. Há maior risco de gestação em pacientes com doença pulmonar avançada ($VEF_1 < 50\%$ do previsto), diabetes melito e desnutrição, porém o ponto de corte para a contraindicação clínica da gestação não está estabelecido.¹⁻⁵

■ Transplante pulmonar

Devido à natureza supurativa da FC, existe a necessidade de realizar pneumonectomia bilateral para evitar infecção no pulmão enxertado. A técnica mais utilizada é o transplante pulmonar duplo. Os critérios para que seja indicado o transplante são VEF_1 menor do que 30% do previsto, hipoxemia grave, hipercapnia, prejuízo funcional crescente ou aumento na duração e frequência do tratamento hospitalar para exacerbações, complicações pulmonares que causam risco de vida, como hemoptise, e aumento da resistência dos patógenos bacterianos aos antibióticos. A sobrevida pós-transplante em cinco anos tem sido de 50%.¹⁻⁵

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente desse caso teve o diagnóstico de bronquiectasia confirmado na TCAR. Como havia a suspeita de

fibrose cística no filho, foram solicitados eletrólitos no suor, cujos valores de cloreto foi de 84 mmol/dL na primeira amostra e 90 mmol/dL na segunda amostra. O resultado da pesquisa da mutação $\Delta F508$ foi negativo. Como a paciente apresentou achados clínicos compatíveis e dois testes do suor positivos, estabeleceu-se o diagnóstico de FC. Como há mais de 1.000 mutações descritas, a não identificação da mutação $\Delta F508$ não descartou o diagnóstico de FC.

REFERÊNCIAS

1. Dalcin PTR, Abreu e Silva FA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):101-17.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1993-2001.
3. Yankansas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
4. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielinski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest.* 2004;126(4):1215-24.
5. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;361(9358):681-9.
6. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels: basic science and clinical disease. *N Engl J Med.* 1997;336(232):1575-86.
7. Bridges NSK. Diabetes in cystic fibrosis. *Prog Respir Res.* 2006;34:278-83.
8. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1996;335(3):179-88.
9. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51.
10. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):347-60.

Hipertensão pulmonar

Marcelo Basso Gazzana

Sérgio Saldanha Menna-Barreto

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 39 anos, casada, tem dois filhos adolescentes, é desportista e apresenta dispneia rapidamente progressiva, estabilizando aos pequenos esforços, com início há cerca de dois anos. Ela relata que, há um ano, teve piora aguda, com internação em unidade de terapia intensiva devido a pneumonia necrosante por bacilos gram-negativos sem identificação da espécie em cultura. Ela tem alta e novamente apresenta quadro de dispneia estável aos médios e pequenos esforços. Não há antecedentes crônicos. Afirma ter realizado cirurgia plástica mamária há cinco anos. Ao realizar exame físico, verificam-se leve cianose central, congestão jugular, frequência respiratória de 20 rpm, pulmões limpos, ausculta cardíaca de 104 bpm e pressão arterial de 112/90 mmHg. A saturação de oxigênio é de 75% em ar ambiente. O eletrocardiograma evidencia ritmo sinusal, sobrecarga de cavidades direitas e bloqueio de ramo direito. A partir de radiografia de tórax, são observados grande aumento da área cardíaca àscustas de cavidades direitas e dilatação dos ramos centrais das artérias pulmonares (Fig. 108.1).

No ecocardiograma Doppler com fluxo a cores, há grande defeito do septo atrial, do tipo seio venoso, com fluxo bidirecional e retorno venoso anômalo: três veias pulmonares direitas drenam no átrio direito e uma veia pulmonar esquerda no átrio esquerdo. A razão entre os fluxos pulmonar e sistêmico (Q_p/Q_s) é de 3,8.

Diâmetro diastólico de ventrículo direito (VD) é de 4,0 cm, velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) de 6,1 m/s, o gradiente transcúspide (GTT) de 146 mmHg, aparelho pulmonar (AP) de 5,4 cm – fluxo lento e formação de contraste espontâneo, veia cava inferior (VCI) dilatada – colapso inspiratório, pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) de 157 – 160 mmHg. Derrame pericárdico de leve a moderado (Fig. 108.2).

DEFINIÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é a elevação persistente da pressão vascular pulmonar, que pode ser causada por aumento isolado do segmento arterial ou por aumento nas pressões dos segmentos venosos e arteriais da circulação pulmonar. A HP não é uma doença específica, mas uma condição fisiopatológica que se manifesta de forma clínica, multidisciplinar e complexa. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), revisada em 2008, evidencia a extensão da HP (Quadro 108.1).

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é essencialmente uma condição hemodinâmica caracterizada pelos seguintes parâmetros: pressão arterial pulmonar média maior do que 25 mmHg em repouso, pressão arterial pulmonar em cunha (considerada como pressão capilar) ou pressão do átrio esquerdo, ou pressão diastólica final de ventrículo esquerdo igual ou menor do que 15 mmHg, resistência vascular pulmonar maior do que 3 unidades Wood (> 240 dinas por segundo por cm^{-5}).¹

A HP é de ocorrência relativamente frequente, devido à alta prevalência de cardiopatias e pneumopatias, as

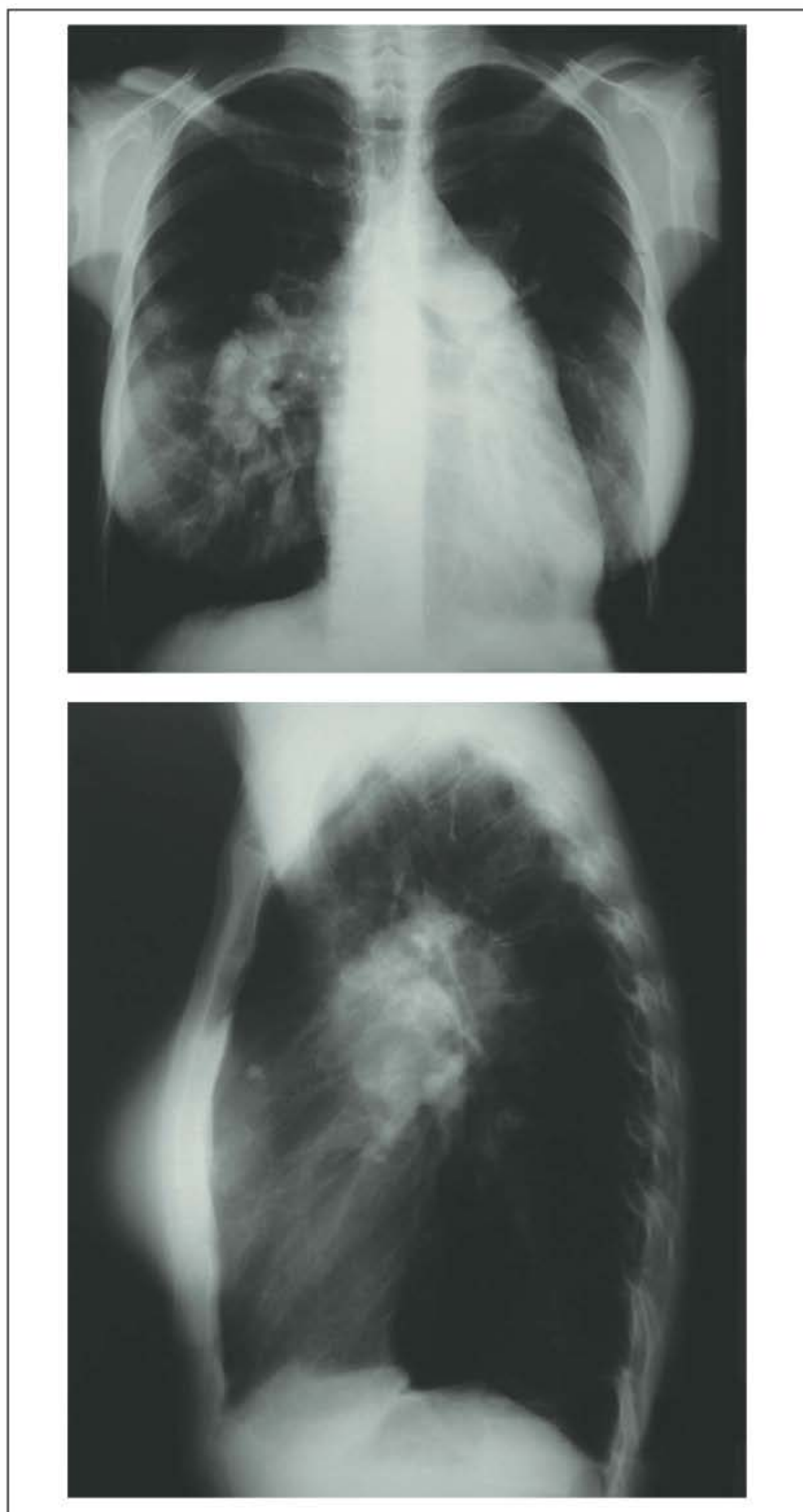


FIGURA 108.1

Radiograma de tórax do paciente mencionado no caso clínico.

quais podem cursar com elevação das pressões vasculares pulmonares por mecanismos geralmente identificados. A HAP, entretanto, constitui-se em um grupo de doenças bem menos frequentes, apresentando características fisiopatológicas, histopatológicas e clínicas similares. O principal desafio na abordagem clínica de pacientes com HP é a caracterização diagnóstica e o tratamento da HAP.

EPIDEMIOLOGIA

A HP é uma anormalidade fisiopatológica que pode complicar várias doenças cardiopulmonares, como in-

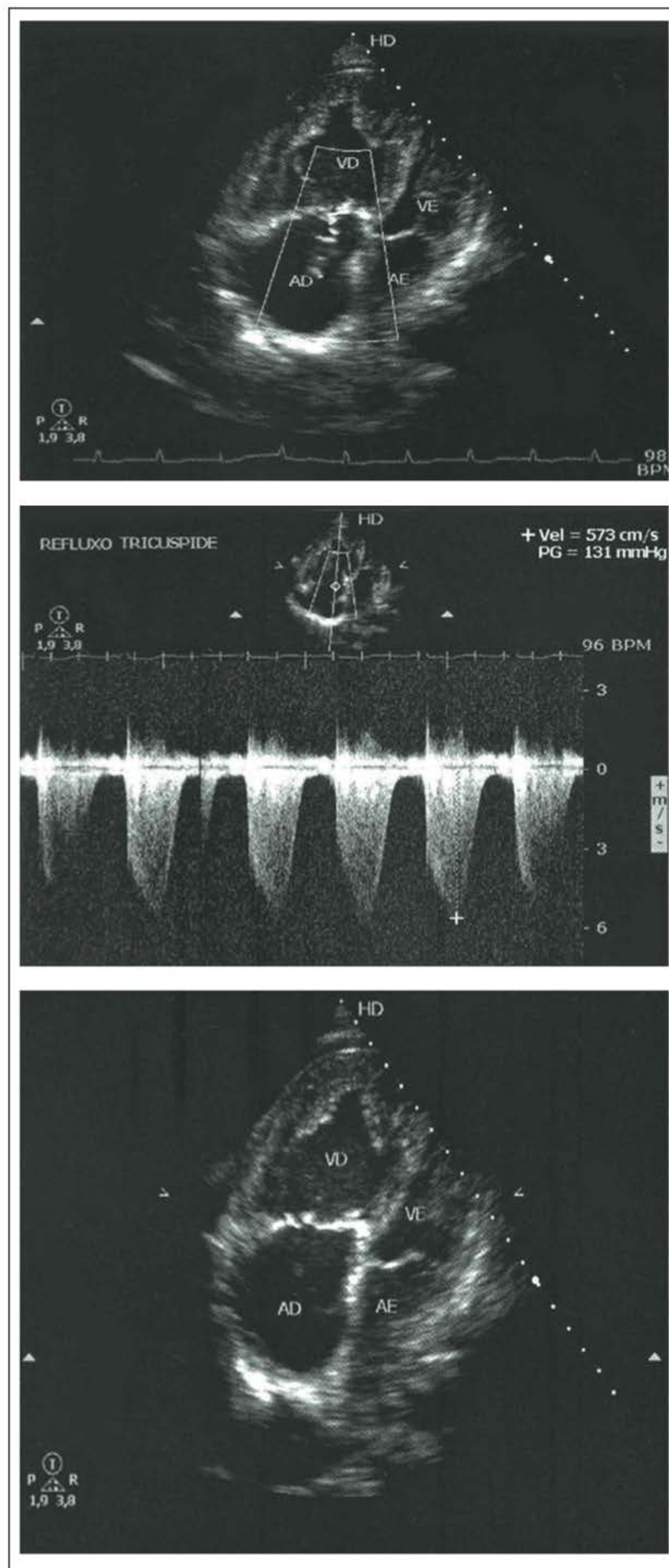


FIGURA 108.2

Ecocardiograma Doppler com fluxo a cores do paciente mencionado no caso clínico.

suficiência ventricular e valvopatias esquerdas, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças pulmonares difusas e doença tromboembólica, bem como ser decorrente de outras doenças que possam interferir sobre a função

QUADRO 108.1 Classificação clínica da hipertensão pulmonar

Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

- HAP idiopática
- HAP hereditária
 - BMPR2
 - ALK 1 (endogлина, com e sem telangiectasia hemorrágica hereditária)
 - Desconhecida
- Induzida por drogas e toxinas
- Associada a:
 - Doenças difusas do tecido conectivo
 - Infecção por HIV
 - Hipertensão portal
 - Cardiopatia congênita
 - Esquistossomose
 - Anemias hemolíticas crônicas
- Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
- Doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO) e/ou hemangiomatose capilar pulmonar

Hipertensão pulmonar devido a doença do coração esquerdo

- Disfunção sistólica
- Disfunção diastólica
- Doença valvular

Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipoxemia

- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Doença pulmonar intersticial
- Outras doenças pulmonares com padrão misto (obstrutivo/restritivo)
- Distúrbios respiratórios do sono
- Hipoventilação alveolar
- Exposição crônica a grandes altitudes
- Anormalidades do desenvolvimento

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC)**Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais desconhecidos**

- Doenças hematológicas: esplenectomia, doenças mieloproliferativas
- Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculites
- Doenças metabólicas: doenças do depósito de glicogênio, doenças da tireoide, doença de Gaucher
- Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, doença renal crônica em diálise

BMPR2, receptor 2 da proteína morfogênica do osso.

Fonte: Proceedings of the 4th Symposium of Pulmonary Hypertension.²

e a estrutura dos vasos pulmonares. Como pode ser observado pela classificação, há cerca de 40 condições clínicas com HP, classificadas em cinco grupos conforme particularidades patológicas, fisiopatológicas, clínicas e terapêuticas.

Não se sabe sobre os dados epidemiológicos populacionais comparativos acerca da prevalência das formas de HP. Por aproximação, um levantamento realizado em 4.579 pacientes examinados em laboratório de ecocardiografia apontou prevalência de HP, definida como pressão sistólica do ventrículo direito/artéria pulmonar maior do que 40 mmHg, de 10,5%. Entre os 483 pacientes com HP, a confirmação diagnóstica evidenciou que 78,7% apresentaram doença do coração esquerdo (grupo 2); 9,7%, pneumopatia ou hipoxemia (grupo 3); 4,2%, HAP (grupo 1); 0,6 %, HPTC (grupo 4); em 6,8% não foi possível definir o diagnóstico.³

O registro do National Institute of Health dos Estados Unidos da América (EUA), cobrindo 32 centros, entre 1/07/1981 e 30/09/1985, proporcionou uma estimativa de incidência de HAP primária (hoje, classificada como idiopática [HAPI]) de 1 a 2 casos por milhão de indivíduos.⁴ Um registro norte-americano de 578 pacientes adultos (77% mulheres) com HAP, apresentou as seguintes taxas em subgrupos: 48% de HAPI, 4% de HAP hereditária (familiar), associadas a doença difusa do tecido conectivo em 30% dos casos, cardiopatia congênita em 11% (70% com defeito atrial septal), hipertensão portal em 7%, anorexígenos em 3% e Aids em 1%.⁵

O registro nacional francês apontou incidência da HAP, entre os anos de 2002 e 2003, de 2,4 casos por milhão de habitantes adultos por ano, com prevalência anual de 15 casos por milhão de habitantes adultos (30 por milhão na área de Paris), incluindo casos idiopáticos e

de etiologia ou associação reconhecidas. Em 674 casos de HAP, as proporções de subtipos foram as seguintes: 39,2% de HAPI, 3,9% de HAP hereditária (familiar), 15,3% de doença difusa do tecido conectivo, 11,3% de cardiopatia congênita, 10,4% de hipertensão portal, 9,5% de anorexígenos e 6,2% de aids.⁶

O registro escocês de morbidades estimou incidência de 7,1 casos por milhão, com prevalência de 52 casos por milhão de indivíduos. Ainda na Escócia, a Scottish Pulmonary Vascular Unit de Glasgow, estudando HAP, apontou, entre 1997 e 2005, incidência de 7,6 casos por milhão e prevalência de 26 casos por milhão de indivíduos.⁷

Um estudo retrospectivo realizado no Reino Unido, em sete anos de observação, identificou 64 crianças com HAPI, estimando incidência de 0,48 casos por milhão de crianças por ano e prevalência de 2,1 casos por milhão.⁸

PATOGENIA DA HAP

A HAP é uma vasculopatia arterial proliferativa. Admite-se que os seus mecanismos patogênicos – tendo como padrão a HAPI – originam-se de disfunção endotelial, que seria decorrente de uma suscetibilidade individual a algum fator ou fatores desencadeadores. Haveria um genótipo permissivo, um fenótipo suscetível e um disparo exógeno. A disfunção endotelial seguiria múltiplas vias moleculares, algumas já reconhecidas, como prostaciclina, óxido nítrico, endotelina-1, serotonina, produzindo um desequilíbrio entre ações vasoconstritoras e vasodilatadoras e entre apoptose e proliferação. Isso determinaria vasoconstrição arterial e remodelamento da parede vascular, com hipertrofia da camada média muscular, proliferação e fibrose da camada íntima, proliferação da camada adventícia e trombose *in situ*, com ou sem lesão plexogênica.^{1,9}

PATOGÊNESE

A pressão média da artéria pulmonar (PMAP) é determinada por resistência vascular pulmonar (RVP), débito cardíaco (DC) e pressão venocapilar (\approx pressão do átrio esquerdo).⁹ A elevação de qualquer um desses parâmetros pode produzir aumento da PMAP, sendo o aumento da pressão venocapilar por cardiopatia esquerda (incluindo valvulares) a forma mais frequente de elevação da PMAP. Os valores normais da PMAP em adultos, ao nível do mar, é de até 20 mmHg.^{9,10} Entre 21 e 24 mmHg, os valores são considerados supranormais e limítrofes para HP. O plano de corte de 25 mmHg para HP é um valor empírico e prevalente entre os pesquisadores.^{1,9-11}

A alteração hemodinâmica básica da HAP é o aumento progressivo da RVP decorrente da arteriopatia e arteriolo-

patia proliferativas, o que causa evolutivamente elevação da pressão arterial pulmonar e sobrecarga ao ventrículo direito (VD). Essa sobrecarga pode desencadear hipertrofia do VD para compensar o aumento de sua pós-carga, prejudicar seu relaxamento e enchimento, com consequente redução da complacência ventricular e disfunção diastólica de VD, e também resultar em interferência na circulação coronariana. Com essa sobrecarga de pressão à direita, o septo interventricular desvia-se à esquerda e contribui para a limitação de enchimento e do débito do ventrículo esquerdo (interdependência ventricular). A redução do débito cardíaco diminui a pressão aórtica e a circulação pelas artérias coronárias, com isquemia relativa. A pressão capilar pulmonar permanece normal até ocorrer a disfunção tardia do ventrículo esquerdo. Então, o mecanismo hemodinâmico inicial da HAP é o aumento da RVP, e o final é a insuficiência ventricular direita e a falência circulatória.^{1,9,11}

Para os pacientes com PMAP igual ou superior a 25 mmHg, com débito cardíaco normal ou reduzido, deve-se realizar a classificação hemodinâmica com base na pressão venocapilar pulmonar.

Em casos de HAP, a pressão venocapilar é igual ou menor do que 15 mmHg (HP pré-capilar), enquanto nos de HP venosa, a pressão venocapilar é maior do que 15 mmHg (HP pós-capilar). Dessa forma, essa classificação hemodinâmica da HP, imprescindível para o entendimento e o manejo das situações clínicas, baseia-se na relação entre a PMAP e a pressão venocapilar. A HP pré-capilar corresponde aos grupos 1, 3, 4 e 5 da classificação clínica; já a HP pós-capilar, ao grupo 2, correspondente a cardiopatias esquerdas.^{11,12}

Nos pacientes com HP pré-capilar, o gradiente transpulmonar ($GTP = PMAP - \text{pressão venocapilar}$) está elevado, (> 12 mmHg); nos com HP pós-capilar, o GTP é normal (≤ 12 mmHg), pois a elevação da PMAP é passiva e proporcional à elevação do segmento venocapilar (pressão jusante). Em alguns casos, pode haver ativação de mecanismos reacionais e resultar em remodelamento arterial/arteriolar, com elevação desproporcional da RVP e da PMAP e com aumento do GTP além do aumento primário da pressão venocapilar. A HP considerada desproporcional a alterações funcionais e estruturais pode ocorrer pouco frequentemente em pacientes com pneumopatias ou cardiopatias, caracterizando um quadro fisiopatológico complexo, com componentes pré-capilar e pós-capilar (Tabela 108.2).^{9,11,12}

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas de HAP são inespecíficos. Dispneia aos esforços é a manifestação inicial e predominante. Inicialmente, a dispneia pode ser confundida com fadiga ou

TABELA 108.2 Classificação hemodinâmica da hipertensão pulmonar		
Definição	Hemodinâmica	Grupos HP
Hipertensão pulmonar	PMAP ≥ 25 mm Hg	Todos
HP pré-capilar	PMAP ≥ 25 mm Hg PCAP ≤ 25 mm Hg DC ≤ normal	1. HAP 3. Pneumopatias 4. HPTC 5. Multifatorial
HP pós-capilar Passiva Reativa ou desproporcional	PMAP ≥ 25 mm Hg PCAP > 15 mm Hg DC ≤ normal GTP ≤ 12 mm Hg GTP > 12 mm Hg	2. Cardiopatia

descondicionamento físico. A realização de esforços pode causar pré-síncope ou síncope. Podem ocorrer palpitações, dor torácica anginosa (por isquemia do ventrículo direito), tosse e rouquidão (causados por compressão do nervo laríngeo recorrente: síndrome de Ortner). O fenômeno de Raynaud é observado em poucos pacientes, que geralmente são mulheres. A classificação funcional da New York Heart Association/World Health Organization é bastante utilizada na avaliação clínica (Tabela 108.3). Há sintomas em repouso apenas em casos muito avançados.^{1,11}

O exame físico, na maioria dos pacientes, evidencia impulsão palpável do ventrículo direito, hiperfonese da segunda bulha no foco pulmonar, em geral com desdobramento (às vezes fixo), sopro pansistólico de regurgitação tricúspide e sopro diastólico de insuficiência pulmonar. Terceira e quarta bulhas do ventrículo direito podem estar presentes, assim como distensão jugular, edema em membros inferiores, hepatomegalia, ascite, frialdade das extremidades e cianose de extremidades são observados

em casos avançados. Geralmente a ausculta pulmonar é normal. Em casos de abertura de forame oval, pode haver cianose central, o que também ocorre na fisiologia de Eisenmenger (direção direita-esquerda do fluxo comunicante) em casos de cardiopatia congênita com comunicação intracardíaca e hipertensão pulmonar acentuada.^{1,11}

No processo diagnóstico da HP, são necessárias informações sobre antecedentes pessoais e história familiar de HP, doenças difusas do tecido conectivo, tromboembolia venosa, cardiopatia congênita, doenças hepáticas (hipertensão portal), uso de anorexígenos, infecção por HIV-1, doenças da tireoide, anemias hemolíticas, cirurgia com esplenectomia.

DIAGNÓSTICO

Os casos de HAP são apresentados ao médico por meio de sintomas, triagem em pacientes com risco reconhecido ou achado incidental. Os objetivos de diagnóstico consistem em confirmar se há hipertensão arterial pulmonar, determinar as repercussões cardíacas e caracterizar o tipo de HAP. Estabelece-se o diagnóstico de HAPI por exclusão.

O rastreamento de HP é realizado por meio de ecocardiograma com Doppler. O ecocardiograma estima valores de pressão sistólica de ventrículo direito, o que, se não há estenose pulmonar, corresponde à pressão sistólica de artéria pulmonar. Tem-se essa estimativa a partir da determinação da velocidade do jato regurgitante tricúspide em metros por segundo, proporcionalmente ao gradiente transtricúspide em milímetros de mercúrio. Agrega-se a esse valor a estimativa da pressão do átrio direito (cálculos pela equação de Bernoulli: PSAP = 4 [VRT]² + PAD). A medida fundamental, portanto, é a VRT, cujo valor de corte fisiológico é igual ou menor do que 2,5 m/s. Considera-se a ocorrência de HP se o valor for maior do que 2,7 m/s. Outras variáveis podem reforçar a contribuição do ecocardiograma em casos de HP, como o aumento do diâmetro diastólico

TABELA 108.3 Classificação Funcional da Organização Mundial da Saúde para HP ²	
Classe I	Sem limitação de atividade física. Atividade física ordinária não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe II	Ligeira limitação de atividade física. Confortáveis em repouso. Atividade física ordinária causa dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe III	Acentuada limitação de atividade física. Confortáveis em repouso. Menos que ordinária atividade física causa dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia e fadiga em repouso. Desconforto com qualquer atividade física.

do ventrículo direito, da velocidade de regurgitação por meio da valva pulmonar e o encurtamento da aceleração do tempo de ejeção do ventrículo direito.⁹

Obtém-se a confirmação de HAP por cateterização cardíaca direita e medidas hemodinâmicas plenas da circulação pulmonar. Além das pressões arteriais pulmonares e do débito cardíaco, é essencial a definição segura da pressão venocapilar e da resistência vascular pulmonar. A pressão venocapilar pode ser medida por meio da pressão arterial pulmonar em cunha (admitida como pressão capilar pulmonar, sendo melhor obtida por extrapolação a partir da pressão de oclusão da artéria pulmonar) ou pressão do átrio esquerdo (medida diretamente ou estimada pela pressão de oclusão da artéria pulmonar), ou pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (por cateterismo esquerdo ou por comunicação intracardiaca). Se a pressão for igual ou menor do que 15 mmHg, é indício de normalidade e, se for maior do que 15 mmHg, corresponde à hipertensão pós-capilar. Esses dados possibilitam o diagnóstico hemodinâmico correto e o diagnóstico final do tipo de HP. A realização do teste de vasorreatividade com vasodilatadores de ação curta (óxido nítrico inalado, adenosina IV) é indicada em casos de HAP, principalmente nos de HAPI, HAP hereditária (HAPH) e HAP associada a anorexígenos (HAPA). A resposta aceita como positiva para fins de seleção de va-

sodilatadores é a redução da PMAP de valores iguais ou superiores a 10 mmHg, atingindo valores inferiores a 40 mmHg, sem queda do índice cardíaco.^{1,9,11}

A caracterização diagnóstica para a complementação do diagnóstico implica em investigação que pode contemplar os exames apresentados na Figura 108.3.

Como o processo de investigação de dispneia inexplicada pode requerer testes ergométricos, deve-se considerar que pacientes com hipertensão arterial pulmonar correm risco de síncope se realizarem testes de esforço máximo. A execução de testes de esforço cardiopulmonar (TECP), entretanto, não é contraindicada dependendo do caso.

Baseia-se a gravidade da HAP em valores hemodinâmicos (Tabela 108.4), mas também na classificação funcional, sem que haja plena correspondência entre classe funcional e valor de PMAP.^{1,11} O prognóstico da HAP pode ser estabelecido por outros parâmetros, como os mostrados na Tabela 108.5.

TRATAMENTO

O tratamento, pela disponibilidade de novos fármacos com ações vasodilatadoras e antiprolifetativas, tem melhorado a qualidade de vida, a classe funcional e proporcionado prolongamento da vida em um número substancial de pacientes

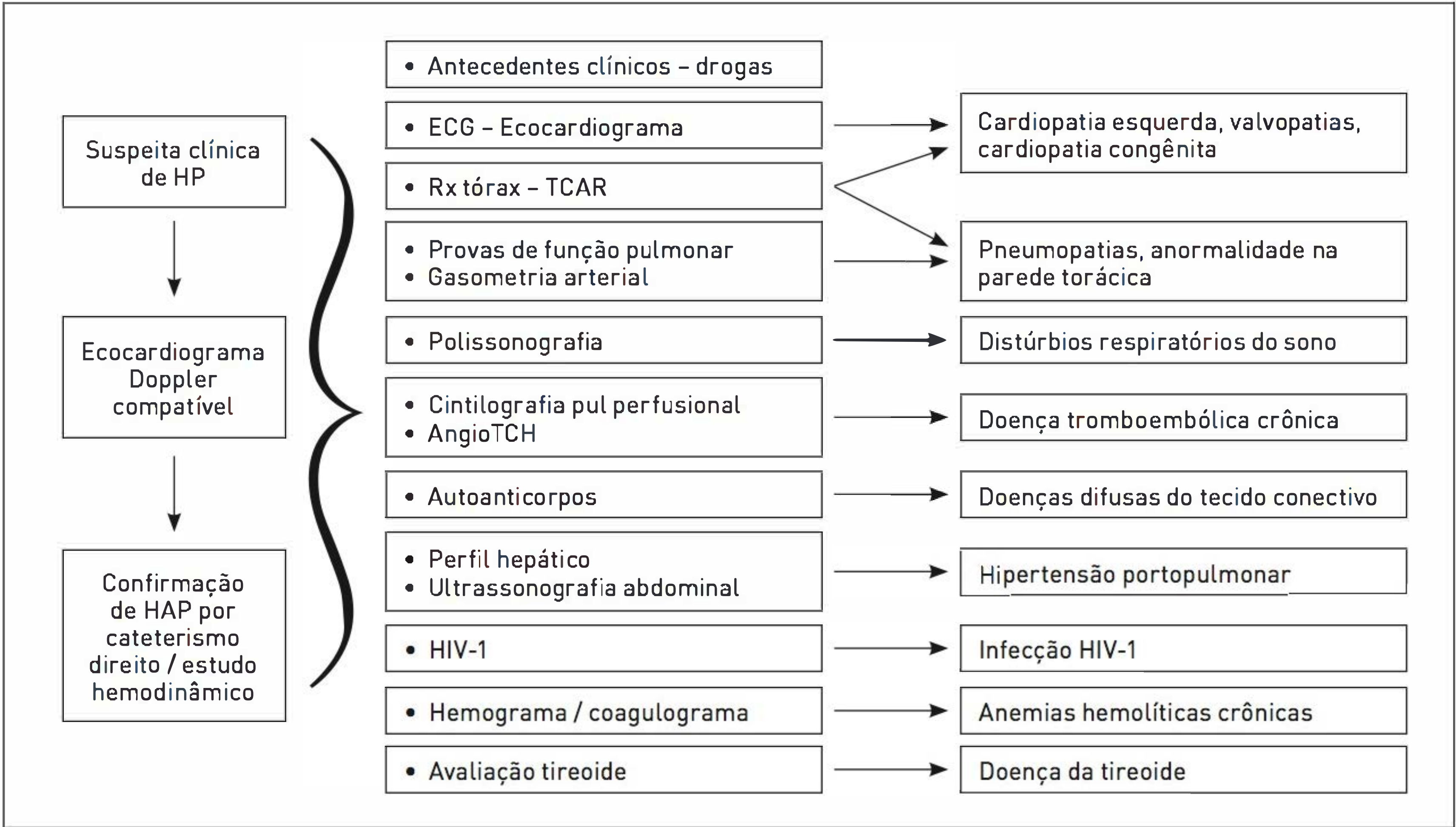


FIGURA 108.3

Exames para caracterização diagnóstica de hipertensão pulmonar. Podem ser necessários exames adicionais conforme o resultado dos testes apresentados.

TABELA 108.4 Quantificação hemodinâmica de gravidade da HAP

Gravidade	PSAP mmHg	PMAPmmHg
Leve	40-50	25-34
Moderada	51-60	35-45
Grave	> 60 (65)	> 45

PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar, usualmente por ecocardiograma Doppler; PMAP, pressão média da artéria pulmonar, usualmente por cateterismo direito, em algumas situações estimada por ecocardiograma Doppler.

TABELA 108.5 Parâmetros de avaliação prognóstica da HAP

Parâmetros	Prognóstico melhor	Prognóstico pior
Evidência clínica de insuficiência ventricular direita	Não	Sim
Taxa de progressão	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Sim
Classificação funcional	I-II	IV
Caminhada 6 min	> 500 m	< 300 m
TECP	Pico de VO ₂ > 15 mL/min/kg	VO ₂ < 12 mL/min/kg
BNP/NT-proBNP	Normal ou quase normal	Muito altos e em elevação
Achados ecocardiográficos	Sem derrame pericárdio TAPSE > 2,0 cm	Derrame pericárdio TAPSE < 1,5 cm
Hemodinâmica	PAD < 8 mmHg IC > 2,5 L/min/m ²	PAD > 15 mmHg ou IC < 2,0 L/min/m ²

TECP, teste de esforço cardiopulmonar; VO₂, consumo de oxigênio; BNP, peptídeo natriurético do tipo B; NT; nitrogênio terminal; PAD, pressão do átrio direito; TAPSE, excursão sistólicas no plano anular tricúspide.

Fonte: Adaptada de Kovacs e colaboradores.¹⁰

com HAP. Entretanto, ainda não há esquema terapêutico farmacológico com perspectiva de cura.As estratégias atuais de tratamento clínico da HAP contemplam fármacos mais específicos, com ação vasodilatadora e antiproliferativa, antiadesivos e anticoagulantes, além de medidas gerais e atenção à classificação funcional dos pacientes.¹² A relação dos fármacos disponíveis pode ser verificada na Tabela 108.6.

■ Abordagem de tratamento

Pacientes com HAP sintomática necessitam de medidas gerais de tratamento: evitar gravidez, fazer vacinas contra

pneumococo e *influenza* conforme padronização, evitar excesso de atividade física e realizar reabilitação supervisionada e apoio psicossocial. O uso de diuréticos e de oxigênio depende de avaliação clínica e complementar. A anticoagulação oral com antagonistas da vitamina K não é de prescrição obrigatória; não havendo impedimento ao uso, é indicada em casos de HAPI, HAPH e HAPA. Pacientes com HAP na classificação funcional I devem receber acompanhamento e realizar medidas gerais compatíveis.^{1,11,13}

- A realização de teste de vasorreatividade apresenta recomendação formal para HAPI e relativa para outros tipos de HAP, não sendo indicado para outros grupos de HP.
- O resultado positivo do teste de vasorreatividade possibilita o uso de bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), recomendação para HAPI, HAPH e HAPA. Se a resposta for favorável, manter BCC.

Se o teste de vasorreatividade apresentar resultado negativo ou resposta insuficiente no regime de BCC, deve-se realizar tratamento com os fármacos mais específicos, alvo-direcionados, conforme classe funcional ou parâmetros de prognósticos: graus de recomendação I, IIa, IIb, III; graus de evidência A, B, C.^{1,11}

- Classe funcional II e melhor prognóstico: I-A: ambrientan, bosentana, sildenafil, sem ordem de preferência; I- B: tadalafil (B); IIa-C: sitaxsentan.
- Classe funcional III: I-A: ambrisentan, bosentana, sildenafil, sitaxsentan ou iloprost inalado, sem ordem de preferência; I-B: tadalafil, treprostnil subcutâneo (SC) ou inalado; IIa-C: iloprost intravenoso (IV), treprostnil IV; IIb-B: beraprost.
- Classe funcional IV: I-A: epoprostenol IV; IIa-C: ambrisentan, bosentana, iloprost inalado e IV, sildenafil, sitaxsentan, treprostnil SC, IV, inalado – iniciar terapia combinada.
- Combinação de fármacos (bosentana, sildenafil e iloprost ou outro prostanoide disponível), em casos refratários, em incrementos trimestrais.
- Cirurgia em casos refratários ou em franca deterioração – individualizar indicações.

■ Cirurgia^{1,11}

As septoplastia atrial com balão causa um curto-circuito que reduz a pressão do lado direito e permite o enchimento das câmaras esquerdas; a contaminação venosa com consequente dessaturação sanguínea é compensada pelo aumento do débito cardíaco. Isso frequentemente ocorre de forma espontânea pela reabertura do forame oval. Em geral é indicada em casos de síncope frequentes, e é um

TABELA 108.6 Fármacos para tratamento da HAPA

Responsivos aos vasodilatadores de ação curta	
Fármacos bloqueadores dos canais de cálcio	Doses
Nifedipina	120 a 240 mg VO ao dia
Diltiazem	240 a 720 mg VO ao dia
Anlodipino	5 a 20 mg ao dia
Via oral	
Fármaco	Doses
Bosentan – antagonista dual da endotelina (ET-1)	62,6 mg VO, 2x/dia, 4 semanas 125 mg VO 2x/dia, a seguir
Ambrisentan – antagonista seletivo dos receptores A da ET-1	Iniciar com 5 mg VO/dia – se bem tolerado, tentar 10 mg
Sitaxsentan* antagonista seletivo dos receptores A da ET-1	100 mg VO/dia
Sildenafil – inibidor da fosfodiesterase-5	Iniciar com 20 mg 3x/dia
Tadalafil – inibidor da fosfodiesterase-1	40 mg VO/dia
Beraprost* prostanóide oral	Começar com 20 mcg VO/4x/dia – se bem tolerado, testar incrementos de 20 mcg
Inalatórios e parenterais	
Iloprost – prostanóide inalatório ou IV	2,5 mcg inalados 6-9 x/dia – se tolerado aumentar para 5 mcg
Epoprostenol – porstanóide IV	Iniciar com 2 ng/kg/min IV e aumentar cada 15 min até efeitos adversos limitantes
Treprostinil – prostanpoide SC e IV	Iniciar com 1,25 ng/kg/min e aumentar por não mais de 1,25 ng/kg/min semanalmente por 4 semanas e após aumentar não mais de 2,5 ng/kg/min semanalmente

* Não aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA.

Fonte: Adaptada de Galiè e colaboradores.¹¹

procedimento realizado para ganhar tempo em pacientes que aguardam transplante.

Os transplantes pulmonares simples ou duplos, ou de coração-pulmão, em casos com envolvimento do coração esquerdo ou cardiopatias congênicas associadas, têm

sido executados em casos sem resposta satisfatória ao tratamento conservador. Relata-se que o pós-operatório imediato é difícil, e a expectativa de vida é menor do que para outros transplantes, como de coração, fígado e rim. No entanto, é um recurso a ser utilizado e valorizado.

A tromboendarterectomia pulmonar é indicada em casos de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica com obstrução em vasos centrais e segmentares. Essa cirurgia evidencia resultados satisfatórios e pode ser considerada, em casos selecionados, como a única medida terapêutica de cura para a hipertensão pulmonar. Em alguns casos, os pacientes melhoram, mas necessitam de complementação com tratamento farmacológico.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é influenciado pela etiologia/associação subjacente: em se tratando de sobrevida média de pacientes com HP, cerca de 80% dos com cardiopatia congênita sobrevivem por cinco anos, período que é atingido por pouco menos da metade dos pacientes com HAPI; 64% de pacientes com hipertensão portopulmonar sobrevivem por três anos, o que ocorre com menos dos 40% dos pacientes com doenças do tecido conectivo e com cerca de 20% daqueles com infecção por HIV-1.¹⁴ A sobrevida média de pacientes com HAPI, que estava entre três e quatro anos do diagnóstico, tem aumentado. Tratamento mais racional e eficaz e cuidados abrangentes têm aumentado a qualidade e a expectativa de vida de muitos pacientes. Principalmente a possibilidade do uso de drogas com ação vasodilatadora e antirremodelante apresenta diferença positiva.¹⁵

A Tabela 108.7 mostra a diferença de sobrevida em duas coortes norte-americanas de pacientes com HAPI, HAPH e HAPA (classificadas como hipertensão pulmonar primária).

A HAP é uma manifestação fisiopatológica que pode assumir identidade própria, com várias possibilidades etiológicas e um componente idiopático relevante. As fases iniciais da doença são assintomáticas ou pouco sintomáticas. Frequentemente, é por meio da radiografia de tórax ou do ecocardiograma que se cogita a possibilidade da doença. A ecocardiografia com Doppler é um eficiente meio de rastreamento diagnóstico. A confirmação diagnóstica depende de estudo hemodinâmico por cateterismo direito. O teste de vasorreatividade indicado em casos de HAPI pode auxiliar a orientação inicial de tratamento. Novos agentes com ação vasodilatadora e antiproliferativa têm aumentado a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes, mas ainda não apresentam perspectivas de cura. A complexidade na abordagem global do paciente sugere que os centros especializados devam

confirmar o diagnóstico e propor um esquema de tratamento que seja acompanhado paralelamente pelo médico assistente.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Na realização de cateterismo cardíaco direito e esquerdo, observou-se: pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE): 125 mmHg, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD₂VE): 10 mmHg, pressão sistólica aórtica (PSAo): 125 mmHg, pressão diastólica aórtica (PDAo): 70 mmHg, pressão média sistêmica (PMS): 100 mmHg, pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD): 125 mmHg; pressão diastólica final do ventrículo direito (PD₂VD): 12 mmHg, pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP): 125 mmHg, pressão diastólica de artéria pulmonar (PDAP): 57 mmHg, pressão média de artéria pulmonar (PMAP): 80 mmHg, pressão da aurícula direita (PAD): 4 mmHg, Pres-são capilar pulmonar ≈ PD2VE, débito cardíaco (DC): 6.0 L/min, resistência vascular sistêmica e pulmonar (RVP): 11.66 uW, comunicação interatrial do tipo seio venoso. Cateterização seletiva das três veias pulmonares direitas, todas drenando anormalmente no átrio direito. Injeção de contraste através da CIA na veia pulmonar superior esquerda, que drena corretamente no átrio esquerdo.

A paciente apresenta hipertensão arterial grave, asso-ciada a cardiopatia congênita complexa, drenagem anôma-la parcial, e veias do pulmão direito que drenam no átrio direito e defeito do septo atrial com comunicação interatrial do tipo seio venoso. Há resistência vascular pulmonar pré-capilar elevada, com gradiente transpulmonar muito alto. O débito cardíaco evidencia valor nominalmente normal, mas relativamente reduzido, devido ao tipo de cardiopatia, que é de alto débito. A paciente inicia tratamento com sil-denafil, em doses preconizadas e crescentes, objetivando melhora clínica e redução das pressões e da RVP que possi-bilite a realização de cirurgia corretora. Mesmo sem muita frequência, há casos de sucesso com tal procedimento, que está em processo de avaliação.

TABELA 108.7 Sobrevida de pacientes com HAP em duas coortes norte-americanas^{14,15}

HAPI, HAPH, HAPA	1981-1985 N=194*	1991-2007 N=576
1 ano	68%	92%
3 anos	48%	75%
5 anos	34%	66%

Pacientes classificados como portadores de hipertensão pulmonar primária (HPP) que incluía HAPI, HAPH, HAP (texto) – tratamento convencional.

REFERÊNCIAS

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573-619.

2. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hyperten-sion, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S1-117.

3. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in na unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:A713.

4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23.

5. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J.* 2007;30(6):1103-10.

6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.

7. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(1):104-9.

8. Moledina S, Hisloop AA, Foster H, Schulze-Neick I,Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart.* 2010;96(17):1401-6.

9. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimioulle S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1314-31.

10. Kovacs G, Berghold A, Scheidel S, Olschewski H. Pulmonary arte-rial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-94.

11. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pul-monary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Interna-tional Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30(20):2493-537.

12. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary hypertension and pul-monary arterial hypertension: a clarification in needed. *Eur Respir J.* 2010;36(5):986-90.

13. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(16):1527-38.

14. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):78S-92S.

15. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J.* 2010;35(5):1079-87.

Pneumonite por hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica

Denise Rossato Silva

Marcelo Basso Gazzana

CASOS CLÍNICOS

A) Uma paciente do sexo feminino, 51 anos, queixa-se de dispneia e tosse com início há cerca de três meses, após mudança de domicílio. Ela afirma não apresentar doenças crônicas, nunca ter fumado e que não se expôs a produtos químicos irritantes. Atualmente, tem criação de pássaros em casa. No exame físico, observam-se crepitanes finos bilateralmente. A tomografia de tórax evidencia opacidades em vidro fosco e nódulos centrolobulares difusos.

B) Uma paciente do sexo feminino, 32 anos, tem diagnóstico de asma estabelecido na infância e mantido até os 12 anos de idade. Apresenta novamente dispneia, tosse e sibilância que iniciaram há cerca de três anos. Embora em uso de medicação antiasmática otimizada regular (corticoide inalatório em altas doses, broncodilatadores de longa e curta ação) e controle ambiental, ocorreram diversas exacerbações, havendo necessidade de cursos frequentes de corticoides sistêmicos/antimicrobianos e atendimento em emergência/hospitalização. Os exames laboratoriais evidenciam eosinofilia significativa e dosagem de IgE total muito elevada (2.100 UI/L). A partir da radiografia e da tomografia de tórax, são observadas bronquiectasias centrais extensas (Fig. 109.7).

PNEUMONITE POR HIPERSENSIBILIDADE

■ Definição

A pneumonite por hipersensibilidade (PH) constitui-se em um grupo de doenças resultante da exposição inalatória de substâncias orgânicas (ou inorgânicas de baixo peso molecular, como haptenos), que causa uma reação imunológica não atópica nas pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar em pacientes previamente sensibilizados.¹ O termo alveolite alérgica extrínseca, que foi originalmente empregado sobretudo pelos médicos europeus, não é mais utilizado. Vários antígenos têm sido envolvidos na etiologia da PH, sendo os principais os agentes microbianos, as proteínas animais e as substâncias químicas. A PH é uma síndrome clínica complexa, com intensidade, apresentação clínica e história natural bastante variável.² Por isso, há provavelmente subdiagnóstico de PH.

■ Epidemiologia

No Brasil, a exposição a pássaros e a mofo doméstico parece ser a principal causa de PH, embora não haja estudos consistentes que confirmem isso. O “pulmão do fazendeiro”, que representa a PH aguda, ocorre com frequência nos Estados Unidos, no Canadá, na Inglaterra, na França e na Finlândia. Já o “pulmão dos criadores de pássaros”, que é um exemplo de PH crônica, é a forma mais comum no México.³ Existem mais de 300 antígenos conhecidos e anualmente surgem novos.

Pacientes tabagistas apresentam menor incidência de PH, supostamente relacionada ao efeito imunossupressor do tabaco sobre os macrófagos alveolares. Entretanto, os tabagistas que desenvolvem PH apresentam pior prognóstico (maior gravidade, recorrência e risco de óbito).

Etiologia da pneumonite por hipersensibilidade

As três principais categorias de antígenos que causam PH são os agentes microbianos (bactérias, fungos, amebas), as proteínas animais e as substâncias químicas (Tab. 109.1). Essas partículas em geral medem menos de 3 µm, possibilitando, assim, atingir a via aérea periférica. Apenas uma pequena proporção de indivíduos expostos a determinado antígeno desenvolvem PH. Isso ocorre devido a uma suscetibilidade individual relacionada a fatores genéticos e ambientais.^{1,2,4} A exposição e reexposição aos antígenos provocam reações de hipersensibilidade tipo III e IV, além de estarem associadas à liberação de citocinas inflamatórias (Fig. 109.1).

Sinais e sintomas

Classicamente, a PH tem sido classificada em aguda, subaguda ou crônica, dependendo da frequência, da duração e da intensidade da exposição e da duração da doença subsequente. A PH aguda é caracterizada por início abrupto (quatro a seis horas após a exposição) de febre, calafrios, mal-estar, náusea, tosse e dispneia sem sibilância. Pode haver taquipneia e crepitanes difusos. A sibilância ocorre raramente. Em casos de PH subaguda e crônica, há desenvolvimento gradual de tosse produtiva, dispneia, fadiga, anorexia e emagrecimento. Crepitanes em velcro e baqueteamento digital podem ocorrer nas fases mais avançadas da doença (Tab. 109.2)^{1,2}

Diagnóstico

Em geral, estabelece-se o diagnóstico de PH integrando os dados da história médica com os resultados dos

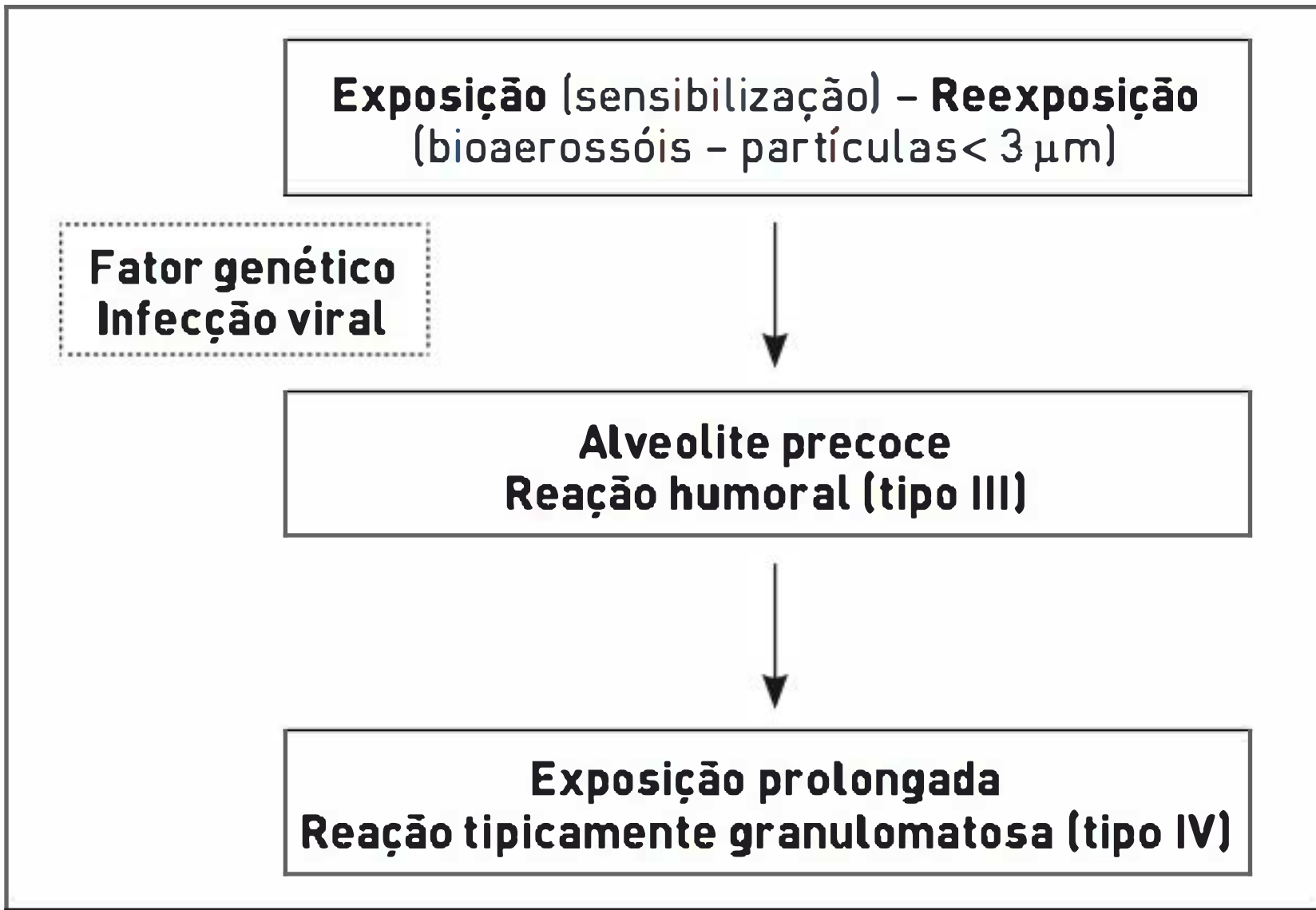


FIGURA 109.1 Mecanismos etiopatogênicos da pneumonite por hipersensibilidade.

TABELA 109.1 Antígenos e doenças relacionadas

Doença	Antígeno	Exposição
Pulmão do fazendeiro	<i>Thermophilic actinomyces</i>	Mofo em materiais de plantação, água e cana
	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Feno mofado
	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	Feno mofado
	<i>Aspergillus</i> spp.	Feno mofado
Pulmão dos criadores de pássaros	Proteínas aviárias	Voo dos pássaros e penas
Pulmão do umidificador	<i>Thermophilic actinomyces</i>	Mofo em materiais de plantação, água e cana
Bagaçose	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Água contaminada
	<i>Acanthamoeba polyphaga</i> e <i>castellanii</i> ; <i>Naegleria gruberi</i>	Água contaminada
	<i>Thermophilic actinomyces</i>	Mofo em materiais de plantação, água e cana
	<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	Cana-de-açúcar mofada
Pulmão dos frequentadores de saunas	<i>Mycobacterium avium</i>	Água contaminada
Pulmão do saxofonista	<i>Candida albicans</i>	Bocal do sax contaminado
Pulmão dos trabalhadores com queijo	<i>Penicillium casei</i> e <i>roqueforti</i>	Queijo mofado
Alveolite por reagente de Pauli	Sulfato de diazobenzeno de sódio	Cromatografia

exames radiológicos e achados do lavado broncoalveolar – LBA (Tab. 109.3). Ressalta-se que a busca da exposição a um antígeno é fundamental para o diagnóstico.⁵ A exposição a um antígeno conhecido é o maior fator para diagnóstico e aumenta a probabilidade deste em 38 vezes. Deve-se questionar os pacientes sobre atividades no domicílio, ocupacionais e recreativas. Existem formulários específicos que podem auxiliar o médico nessa pesquisa. Não é raro que os pacientes negligenciem a existência de um antígeno causal, sendo o relato feito somente após algumas consultas. Geralmente, a dosagem de precipitinas é descrita na literatura médica no diagnóstico de PH, já que é um fator de risco independente. São anticorpos IgG

TABELA 109.2 Classificação clínica da pneumonite por hipersensibilidade

Apresentação clínica	Forma aguda	Forma subaguda	Forma crônica
Episódios recorrentes	Presentes	Presentes ou ausentes	Ausentes
Intensidade da exposição	Alto grau	Grau variável	Baixo grau
Início dos sintomas	4 a 8 horas após a exposição	Gradual	Insidioso
Duração dos sintomas	Horas a dias	Semanas a meses	Meses a anos

TABELA 109.3 Achados que sugerem diagnóstico de pneumonite por hipersensibilidade

	Útil para diagnóstico	Sugere diagnóstico alternativo
Achados clínicos	<ul style="list-style-type: none">• História de exposição a antígenos• Sintomas relacionados à exposição• Crepitantes e guizos inspiratórios	<ul style="list-style-type: none">• Desproporção entre os sintomas clínicos e os achados radiológicos (muitas queixas e pouca alteração)
Achados radiológicos	<ul style="list-style-type: none">• Nódulos centrolobulares difusos• Opacidades em vidro fosco• Perfusão em mosaico	<ul style="list-style-type: none">• Reticulação e faveolamento subpleural
Achados no LBA	<ul style="list-style-type: none">• Elevada celularidade• Linfocitose (em geral, maior do que 50%)• Relação CD4/CD8 baixa• Presença de plasmócitos	<ul style="list-style-type: none">• LBA normal (exclui PH na maioria dos casos)• LBA sem linfocitose
Testes laboratoriais	<ul style="list-style-type: none">• Precipitinas séricas positivas	

específicos para o antígeno, mas não indicam doença, e sim exposição. É um teste diagnóstico trabalhoso e pouco disponível. O fator reumatoide pode ser positivo em até 50% dos pacientes. As provas de função pulmonar auxiliam o estabelecimento da gravidade da doença, a sua evolução e a resposta ao tratamento. Testes de inalação do antígeno suspeito são relatados, mas raramente realizados. Pode haver dissociação clinicoradiológica, em que os pacientes são muito sintomáticos, apresentando provas de função pulmonar significativamente alteradas, mas exames de imagem pouco alterados. Até 30% dos pacientes com PH evidenciam raio X de tórax normal, sendo a tomografia computadorizada (TC) mais sensível nesse contexto.

A PH pode apresentar-se nas formas aguda, subaguda ou crônica, dependendo do grau de exposição ao antígeno e da intensidade da resposta imunológica do paciente. Em casos de PH aguda, as provas de função pulmonar evidenciam um distúrbio restritivo durante episódios sintomáticos (predomínio de componente alveolar). Em alguns casos, pode ser encontrado um padrão obstrutivo (predomínio de componente bronquiolar). No LBA, geralmente há linfocitose marcante (maior do que 20% e sobretudo maior do que 50%). A relação de linfócitos CD4+/CD8+ normalmente é menor do que 1. As alterações radiológicas verificadas com frequência são as opacidades em vidro fosco de dis-

tribuição difusa. Também podem ser observadas consolidações peribrônquicas (Fig. 109.2). A confirmação histológica é necessária na maioria dos casos e pode ser realizada por meio de biópsia transbrônquica. A tríade histológica clássica, que ocorre em somente 50% dos casos, é composta pelos seguintes achados: bronquiolite, infiltrado intersticial mononuclear e granulomas não caseosos malformados.^{2,4,6} A ocorrência de granulomas (tipo corpo estranho) sugere PH e manifesta-se em até 70% dos casos, embora menos de 50% na forma crônica. Eventualmente, pode-se verificar material estranho fagocitado pelas células gigantes, corroborando o diagnóstico de PH (Fig. 109.3). O diagnóstico de PH aguda pode ser confundido com o de síndrome tóxica por poeira orgânica, em que há quadro agudo de febre, dispneia, tosse, mialgias, cefaleia e sibilância. A principal diferença é que, nessa síndrome, o número de exposições é extremamente alto.⁷

Em pacientes com PH subaguda, pode ocorrer um distúrbio restritivo ou misto nas provas de função pulmonar. A difusão pelo monóxido de carbono está reduzida na maioria dos casos. Radiologicamente, podem ser observados vidro fosco, padrão em mosaico/aprisionamento de ar, nódulos centrolobulares e cistos pulmonares. O padrão de nódulos centrolobulares difusos mal definidos é forte indicativo de PH, mas não é frequente (Fig. 109.4). No LBA, linfocitose também é marcante. Na biópsia, são

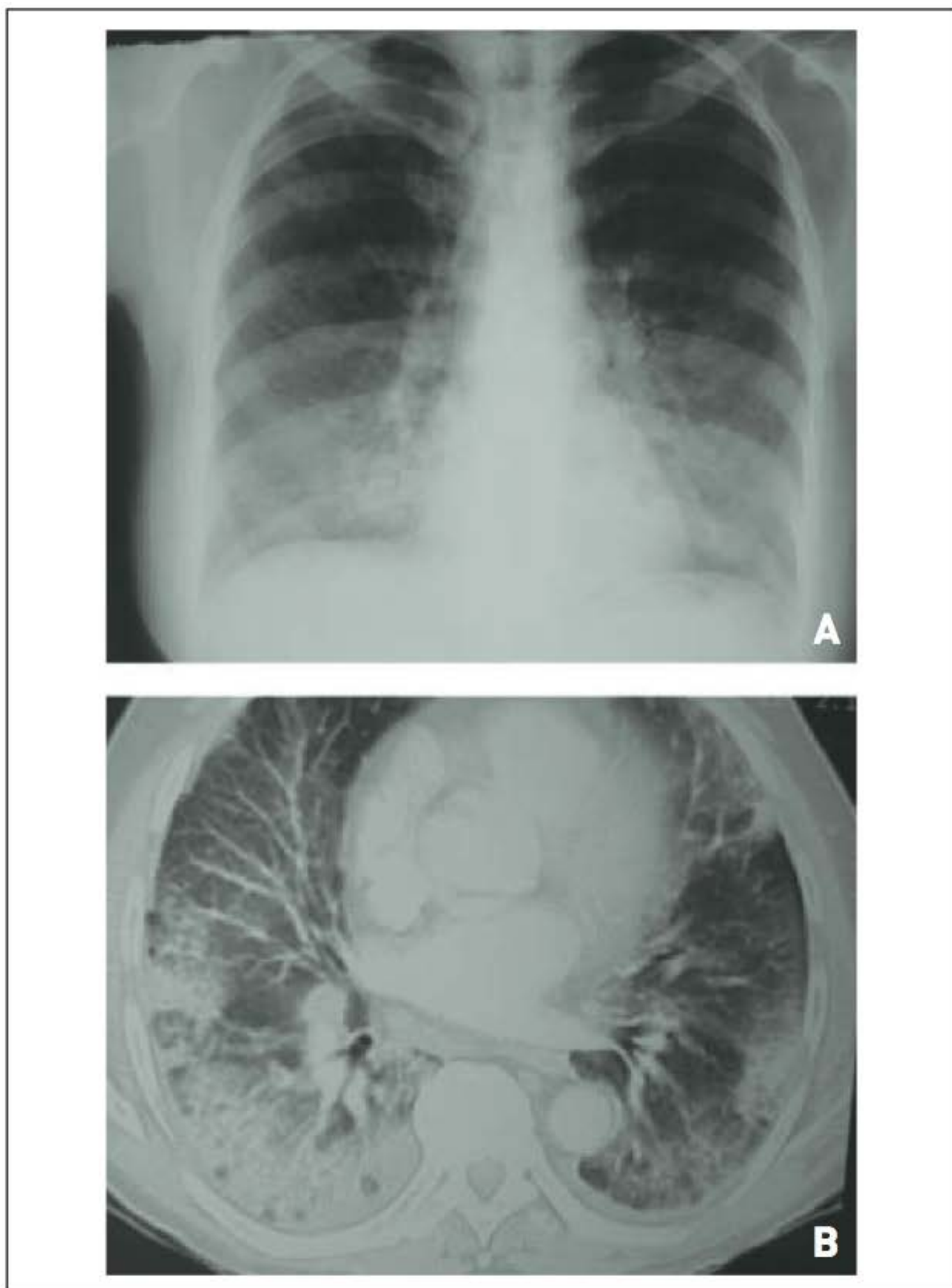


FIGURA 109.2

Exame de imagem de um paciente com PH aguda que evidencia consolidações subpleurais e infiltrado extenso em vidro fosco. (A) Radiografia em incidência posteroanterior; (B) Tomografia de tórax em corte axial em janela para parênquima.

verificados os mesmos achados dos pacientes com PH aguda, mas pode haver mais granulomas malformados.⁸

Em casos de PH crônica, ainda pode haver linfocitose no LBA, mas também são observadas leves eosinofilia e neutrofilia. Verifica-se um padrão restritivo ou misto na espirometria, e a difusão está invariavelmente reduzida. É frequente a ocorrência de hipoxemia em repouso ou com exercício. Nas formas avançadas da doença, são apresentados sinais de fibrose nos exames de imagem, tais como redução dos volumes pulmonares, distorção do parênquima, faveolamento, bronquiectasias de tração, associados ou não aos padrões radiológicos da fase subaguda (Fig. 109.5). Em pacientes com PH crônica, são necessárias amostras maiores de tecido pulmonar para o diagnóstico histológico, devendo-se realizar em geral toracoscopia ou biópsia a céu aberto.^{1,2,8} Pacientes com PH crônica podem apresentar episódios de agudização.⁹

Os principais diagnósticos diferenciais estão apontados no Quadro 109.1, e o algoritmo diagnóstico pode ser verificado na Figura 109.6.

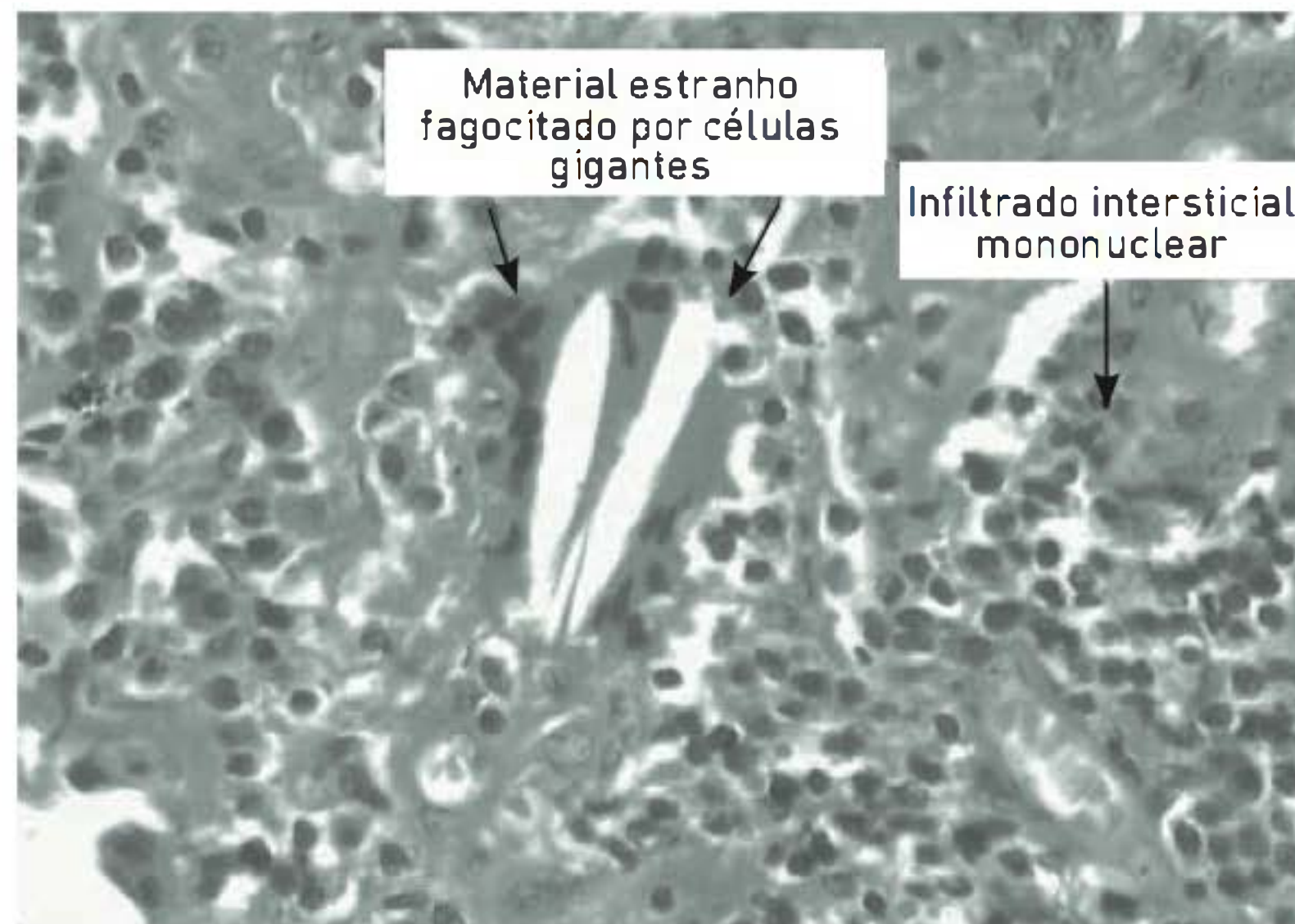


FIGURA 109.3

Biópsia cirúrgica de um paciente com pneumonite por hipersensibilidade que evidencia infiltrado intersticial mononuclear e células gigantes fagocitando partículas estranhas (vegetal), sendo altamente sugestiva da doença.

Foto: Profª Jane Kulczynski.

■ Tratamento

O tratamento de pacientes com PH envolve sempre o afastamento total da exposição. Em alguns casos de PH aguda, apenas o afastamento do antígeno pode ser suficiente para a resolução da doença. Nos casos sintomáticos ou com piora progressiva, pode ser utilizada corticoterapia sistêmica. Recomenda-se a posologia de prednisona, 0,5 a 1 mg por quilo de peso ideal (até 60 mg/dia), em dose única, pela manhã. Deve-se manter o tratamento durante uma a duas semanas, e, depois, a dose deve ser reduzida lentamente em duas a quatro semanas. Não há definição quanto ao tempo ideal de tratamento.^{2,4,6} Entretanto, se houver recorrência após o uso ou se o paciente não se afastar da exposição, deve-se utilizar corticoide cronicamente, embora as evidências de eficácia sejam fracas. Eventualmente alguns pacientes necessitam da utilização de imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida) por falha ou intolerância aos corticoides, e uma parcela destes precisa realizar transplante pulmonar.

O prognóstico da PH em geral é bom. São fatores para evolução desfavorável o período maior e a intensidade da exposição, o tabagismo, a ocorrência de hipocratismo digital e o faveolamento nos exames de imagem.²

ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

■ Definição

O aspergilo é um fungo ubíquo, representando entre 0,1 a 22% dos esporos no ar amostrado do ambiente.¹⁰ Ele causa uma série de manifestações pulmonares (Tab.

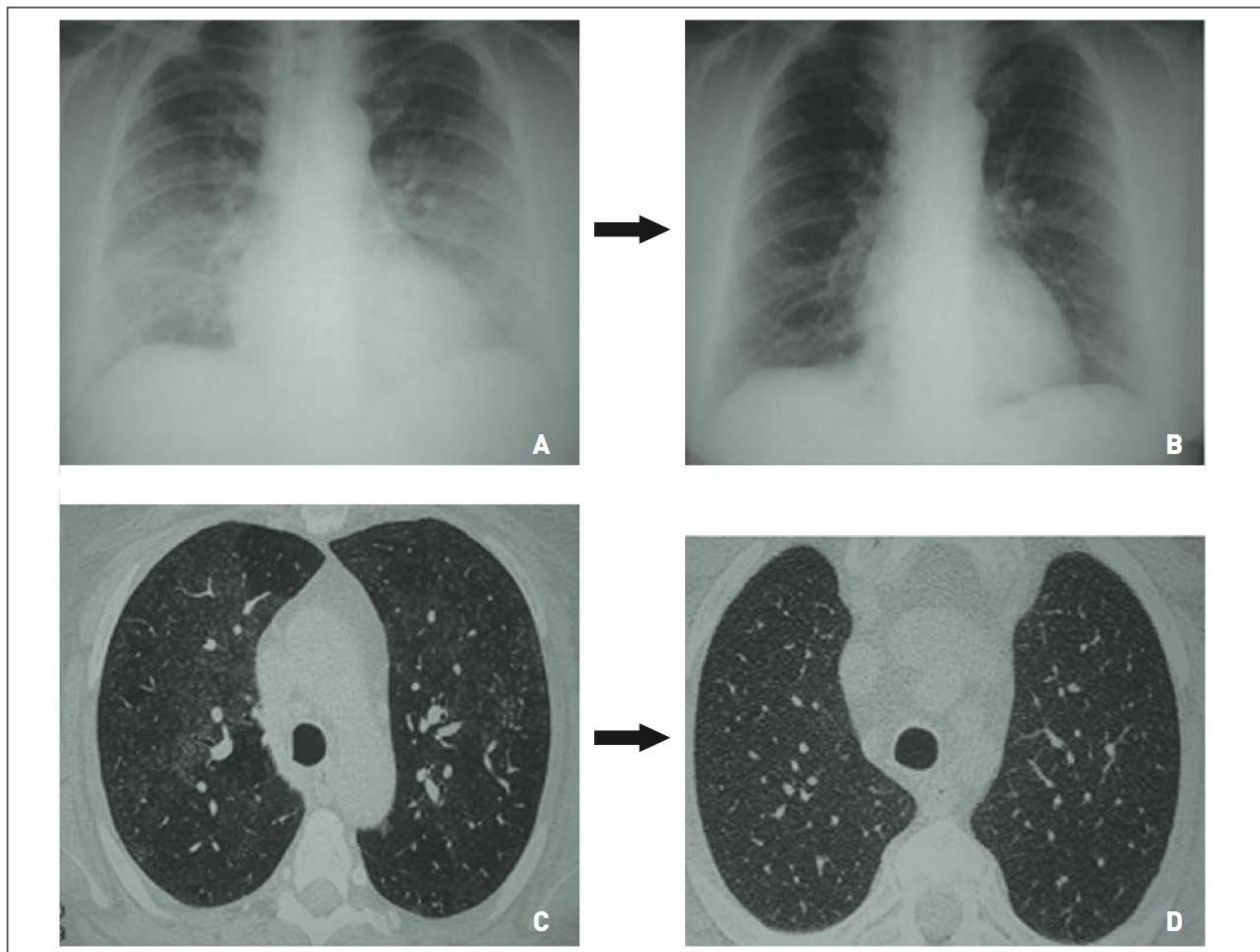


FIGURA 109.4

Exames de imagem (radiografia e TC) de um paciente com pneumonite por hipersensibilidade subaguda devido a mofo domiciliar. Observam-se infiltrado difuso em vidro fosco e nódulos centrolobulares mal definidos antes (A e C) e após (B e D) o tratamento (afastado da exposição).

109.4).¹¹ A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma reação de hipersensibilidade a antígenos do *Aspergillus*, sobretudo a *A. fumigatus*, que se manifesta tipicamente em pacientes asmáticos crônicos ou em pacientes com fibrose cística (FC). Raramente, a ABPA pode ocorrer por outras espécies de *aspergillus*. Outras doenças associadas à ABPA são diabetes melito tipo 1, espondilite anquilosante, granulomatose broncocêntrica, síndrome de hiper-IgE e doença granulomatosa crônica.¹² Ressalta-se também que os pacientes podem apresentar rinossinusite alérgica por *Aspergillus*, concomitantemente ou não à ABPA.¹³

■ Epidemiologia

A prevalência de ABPA é de cerca de 1 a 2% nos pacientes com asma (7 a 14% dos com asma mal controlada) e de 2 a 15% nos pacientes com FC.^{10,11} Observou-se, em um estudo

realizado no Rio de Janeiro, em 1997, uma incidência de 20% de ABPA em pacientes asmáticos.¹⁴

Patogênese da aspergilose broncopulmonar alérgica

Em um indivíduo geneticamente predisposto (p. ex, HLA-DR-2 e HLA-DR-5), conídios de *A. fumigatus* inalados germinam, formando hifas que liberam antígenos. Isso resulta em uma reação inflamatória, havendo aumento da resposta de linfócitos Th2-CD4+ e liberação de citocinas (interleucinas 4, 5 e 13) e resposta imunológica tipo I, isto é, síntese de IgE total, e IgE, IgA e IgG específicas e policlonais para *A. fumigatus*, degranulação de mastócitos e grande resposta eosinofílica.¹⁰⁻¹² Essa inflamação local conduz a uma resposta imunológica tipo III,

com ativação do complemento e dano da via aérea, que compromete o mecanismo mucociliar, estimula e rompe a barreira epitelial das vias aéreas e ativa a imunidade inata do pulmão.

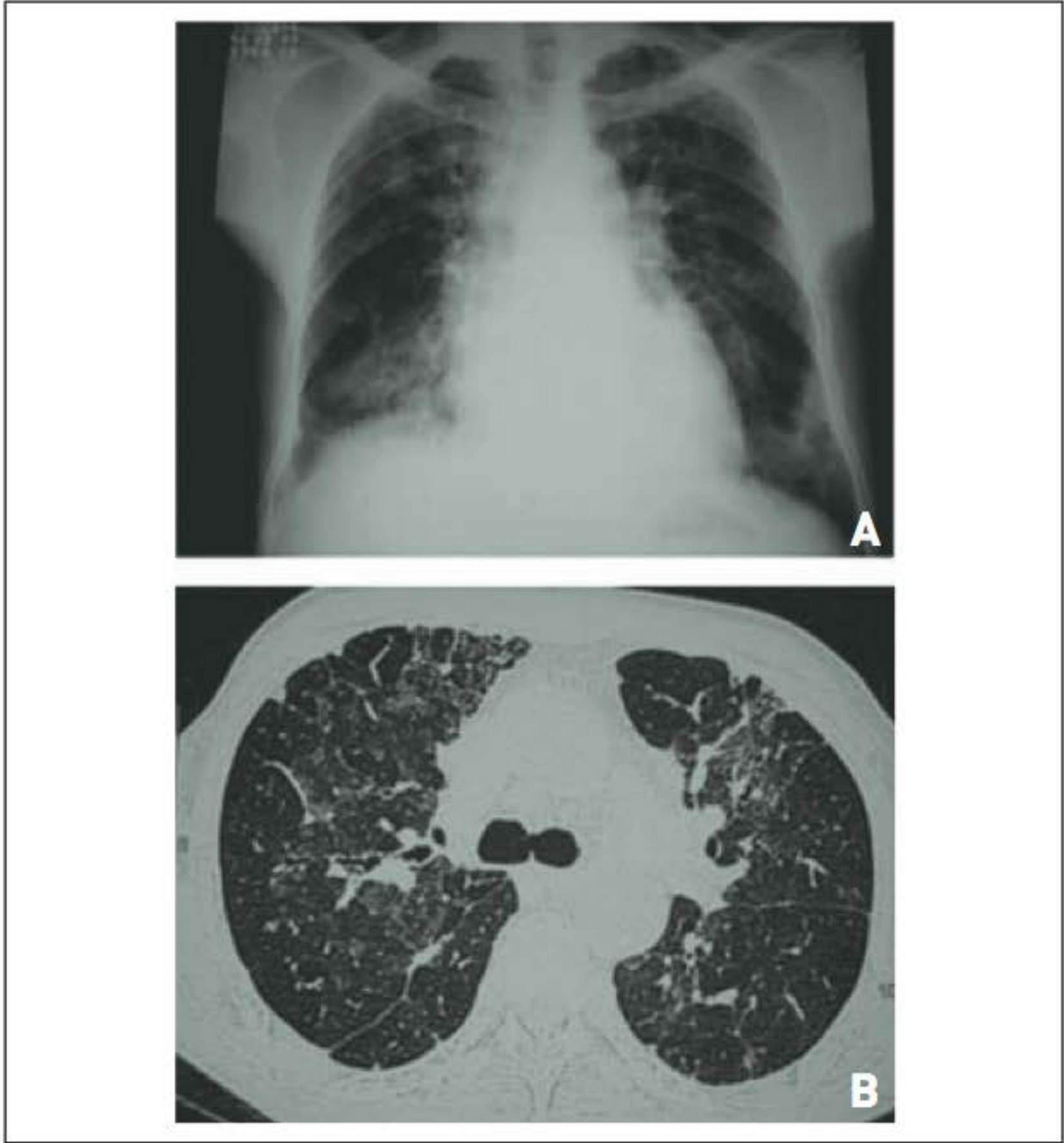


FIGURA 109.5 Exames de imagem de um paciente com pneumonite por hipersensibilidade crônica (bagaçose). (A) Radiografia de tórax com opacidades nodulares em lobos superiores, infiltrado intersticial bilateral principalmente em lobos inferiores e lobo médio; (B) Opacidades em vidro fosco, opacidades nodulares subpleurais e bronquiolectasias.

Sinais e sintomas

Os pacientes com ABPA podem apresentar episódios recorrentes de febre baixa, sibilância, dor torácica, hiper-reatividade brônquica, hemoptise ou tosse produtiva. Quase todos os pacientes têm história de asma crônica. A expectoração de moldes brônquicos pode ocorrer em 31 a 69% dos casos. Esses tampões mucosos podem obstruir os brônquios e causar atelectasias com infiltrados transitórios. Com a progressão da doença, estabelecem-se as bronquiectasias centrais, resultando em broncorreia e, algumas vezes, hemoptise. Em pacientes com fibrose cística, a ABPA frequentemente se manifesta com hemoptise e, às vezes, pneumotórax. Ao realizar exame físico, pode haver sibilos polifônicos, baqueteamento digital, em 16% dos pacientes, crepitanes inspiratórios, em 15% dos casos, além de guizos (*squaque*). Alguns pacientes podem apresentar consolidação pulmonar assintomática, e pode ocorrer perda de peso em até 42% dos pacientes.^{10,15}

Diagnóstico

Exames laboratoriais, como leucograma (com eosinofilia), IgE total ou imunoglobulinas específicas para *A. fumigatus* (IgE ou IgG), precipitinas séricas ou teste de reatividade cutânea, podem auxiliar o diagnóstico. O uso de corticoide pode mascarar a eosinofilia, a elevação significativa de IgE e a positividade da sorologia, mas não impede o diagnóstico da ABPA. Isso também pode ocorrer em períodos fora das exacerbações (*flare*). O resultado da cultura do escarro é positivo em metade dos casos.¹⁴ O lavado broncoalveolar broncoscópico em geral evidencia aumento de eosinófilos, presença de cristais de Charcot-Leyden e imunoglobulinas específicas para o *aspergillus*. Estudos recentes têm buscado identificar a produção de alérgenos recombinantes, sendo

QUADRO 109.1 Diagnóstico diferencial da pneumonite por hipersensibilidade de acordo com a forma de apresentação clínica		
Forma aguda	Forma subaguda	Forma crônica
POC ou secundária	Pneumonias recorrentes	Fibrose pulmonar idiopática
Asma ocupacional	Bronquiolites	Pneumonia intersticial linfocítica
Pneumonia viral ou micoplasma	Sarcoidose	PINE idiopática ou secundária
Legionelose	Pneumoconioses	DPI associada ao tabagismo
Traqueobronquite aguda	Micobacterioses	Toxicidade pulmonar por fármacos
DAD idiopático ou secundária	Micoses	Pneumonia por aspiração crônica
Exposição aguda a endotoxinas	Histiocitose X	Micobacteriose atípica
Micotoxicose	Vasculites pulmonares	DPOC e fibrose pulmonar
STPO		Asbestose
STPO, síndrome tóxica por poeira orgânica; FPI, fibrose pulmonar idiopática; DAD, dano alveolar difuso; POC, pneumonia em organização criptogênica; PINE, pneumonia intersticial não específica; DPI, doença pulmonar intersticial.		

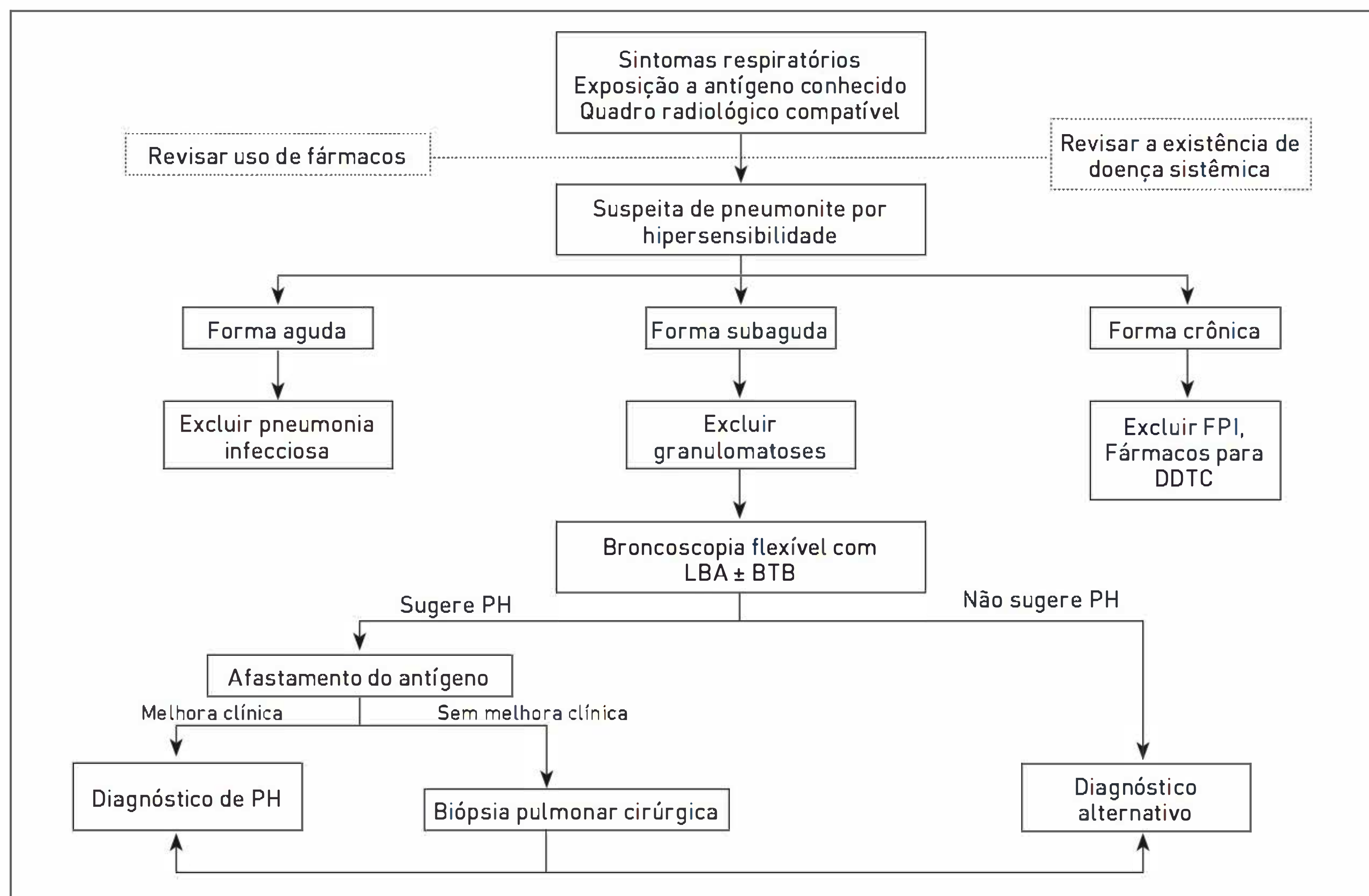


FIGURA 109.6

Algoritmo para diagnóstico das formas de pneumonite por hipersensibilidade.

DDTC, doenças difusas do tecido conectivo; LBA, lavado broncoalveolar; BTC, biópsia transbrônquica.

que alguns deles podem auxiliar a diferenciação de sensibilização ao fungo da ABPA.¹² Ressalta-se que todos os pacientes apresentam teste cutâneo positivo para *aspergillus*.¹⁴

Na espirometria, o achado mais comum é a obstrução do fluxo aéreo parcialmente reversível. Obstrução fixa ou redução dos volumes pulmonares secundárias a alterações intersticiais indicam doença progressiva. A difusão pulmonar é reduzida em casos de exacerbações e de doença avançada.¹¹

Os achados radiológicos típicos da ABPA são bronquiectasias centrais e infiltrados inicialmente migratórios (na evolução, tornam-se permanentes). Podem ocorrer os sinais do “anel” (espessamento brônquico), do “trilho de trem” (bronquiectasias) e do “dedo de luva” (impactação mucoide), bem como nódulos centrolobulares e brônquios com “árvore em brotamento”, indicando disseminação endobrônquica. Achados tardios são cavitação, enfisema localizado, retração dos lobos superiores e faveolamento. A maioria desses achados também pode ocorrer em pacientes com asma isolada, mas com menos frequência do que nos com ABPA. Como a TC de tórax é mais sensível e específica, pode auxiliar nesse diagnóstico diferencial (p. ex.,

bronquiectasias centrais são observadas em somente 37% das radiografias de tórax).¹⁶ O achado de impactação de muco de alta atenuação na TC é característico da ABPA e pode ser associado a maior gravidade sorológica e maior número de recaída, embora não interfira na probabilidade de remissão.¹⁷ Na TC, também podem ser observados perfusão em mosaico (sinal indireto de alçaponamento aéreo), espessamento pleural e consolidações focais.¹²

Não é necessária a realização de biópsia. Ocorre inflamação bronquiocêntrica com proeminente eosinofilia. Esses achados podem sobrepor-se aos da aspergilose pulmonar invasiva (infiltrado eosinofílico); entretanto, na ABPA, não há invasão da parede.

Para os clínicos, os sinais que indicam possibilidade de ABPA são asma refratária ou asma com bronquiectasias, infiltrado pulmonar, eosinofilia ou IgE proeminentes e expectoração de tampões mucosos marrons. Em pacientes com fibrose cística, um indício também é a manifestação de sibilância. Ressalta-se que a impactação mucoide predispõe à superinfecção por bactérias piogênicas.

Outro aspecto relevante é o envolvimento pulmonar assintomático, que pode resultar em diagnóstico incerto,

TABELA 109.4 Manifestações pulmonares da aspergilose

Doença	Hospedeiro
Aspergiloma ("bola fúngica")	Cavidade por tuberculose, sarcoidose, bolha ou bronquiectasia
Aspergilose broncopulmonar alérgica	Asma, fibrose cística
Aspergilose necrosante crônica	DPOC, tuberculose prévia, DM, uso de corticoides
Aspergilose invasiva	Imunocomprometidos, principalmente neutropênicos
Pneumonite por hipersensibilidade	Exposições intensas ou repetitivas a <i>aspergillus</i>

DM, diabetes melito; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fonte: Adaptada de Patterson e Strek.¹¹

atraso no diagnóstico e alteração pulmonar irreversível. Em pacientes asmáticos dependentes de corticoide, pode ocorrer mascaramento dos sinais de ABPA, gerando piora funcional pulmonar progressiva.

Confirma-se o diagnóstico de ABPA por meio de critérios clínicos, radiográficos e imunológicos. Os critérios para o diagnóstico de ABPA estão apresentados no Quadro 109.2.^{10,11,15}

Se os quatro primeiros critérios do Quadro 109.2 forem preenchidos, mas não houver bronquiectasias centrais, estabelece-se, então, o diagnóstico de ABPA soropositiva (ABPA-S).^{10,11,14}

Os critérios diagnósticos para um caso típico de ABPA em pacientes com fibrose cística são deterioração clínica aguda ou subaguda (tosse, sibilância, intolerância ao exercício, asma induzida pelo exercício, declínio na função pulmonar, aumento na produção de escarro) não atribuíveis a outras etiologias, concentração de IgE sérica total maior do que 1.200 ng/mL, teste de reatividade cutânea positivo para *Aspergillus* ou presença *in vitro* de anticorpos IgE anti-*Aspergillus*, associados a, pelo menos, uma das seguintes circunstâncias: resultado de precipitinas para *A. fumigatus* positivo ou presença de anticorpos IgG para *A. fumigatus*, anormalidades novas ou recentes na radiografia de tórax (infiltrados ou *plugs* mucosos) ou na TC de tórax (bronquiectasias) que não desaparecem com antibioticoterapia e fisioterapia.

Na Figura 109.8, sugere-se um algoritmo para diagnóstico laboratorial de ABPA. Além do diagnóstico, é importante verificar o estágio da doença. Reconhece-se cinco estágios clínicos da ABPA, com base em características clínicas, sorológicas e radiológicas (Tab. 109.5).

Os principais diagnósticos diferenciais de ABPA são asma refratária, fibrose cística recentemente diagnos-

ticada, tuberculose, sarcoidose, pneumonia infecciosa, pneumonia eosinofílica, asma sensível a *aspergillus* e síndrome de Churg-Strauss.¹¹

■ Tratamento

Os objetivos do tratamento são controlar os sintomas, prevenir as exacerbações e manter a função pulmonar. As diretrizes publicadas em 2008 pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomendam que o tratamento da ABPA seja uma combinação de corticosteroides e itraconazol.¹⁸ Os corticosteroides são utilizados para controlar a resposta imunológica, enquanto o itraconazol atenua a carga fúngica resultante da colonização fúngica das vias aéreas. Pode-se avaliar a efetividade do tratamento com corticosteroides pela redução dos níveis séricos de IgE total, além da melhora clínica e radiológica. O tratamento não objetiva normalizar os níveis de IgE, mas sim reduzi-los em 35 a 50%. Não há correlação entre os níveis de IgE específicos para *A. fumigatus* e a atividade da doença. A dose em geral utilizada para o controle da asma não é suficiente para o controle da ABPA.¹² Não existe consenso sobre a dose e o período de uso de prednisona, mas geralmente se recomenda de 0,5 a 1 mg/kg diariamente, durante 14 dias, seguida de redução gradual

QUADRO 109.2 Critérios mínimos e essenciais para o diagnóstico de aspergilose broncopulmonar alérgica

- | |
|--|
| Pacientes com asma e bronquiectasias centrais <ol style="list-style-type: none">1 História de asma2 Teste de reatividade cutânea aos antígenos do <i>Aspergillus</i>3 Concentração total de IgE > 1.000 ng/mL4 Concentrações de IgE e IgG específicas para <i>A. fumigatus</i> elevadas5 Bronquiectasias centrais (até dois terços medulares do parênquima pulmonar) |
| Pacientes com asma e ABPA soropositiva <ul style="list-style-type: none">• Presença dos critérios 1, 2, 3 e 4 (pode haver infiltrado pulmonar, mas não é um critério essencial para o diagnóstico) |
| Pacientes com fibrose cística <ol style="list-style-type: none">1 Deterioração clínica aguda ou subaguda (tosse, sibilância, intolerância ao exercício, asma induzida pelo exercício, declínio na função pulmonar, aumento na produção de escarro) não atribuíveis a outras etiologias2 Teste de reatividade cutânea positivo para <i>Aspergillus</i> ou presença <i>in vitro</i> de anticorpos IgE anti-<i>Aspergillus fumigatus</i>3 IgE sérica total > 2.400 mg/mL4 Resultado de precipitinas para <i>A. fumigatus</i> positivo ou presença de anticorpos IgG para <i>A. fumigatus</i>5 Anormalidades novas ou recentes na radiografia de tórax (infiltrados ou <i>plugs</i> mucosos) ou na TC de tórax (bronquiectasias) que não desaparecem com antibioticoterapia e fisioterapia |

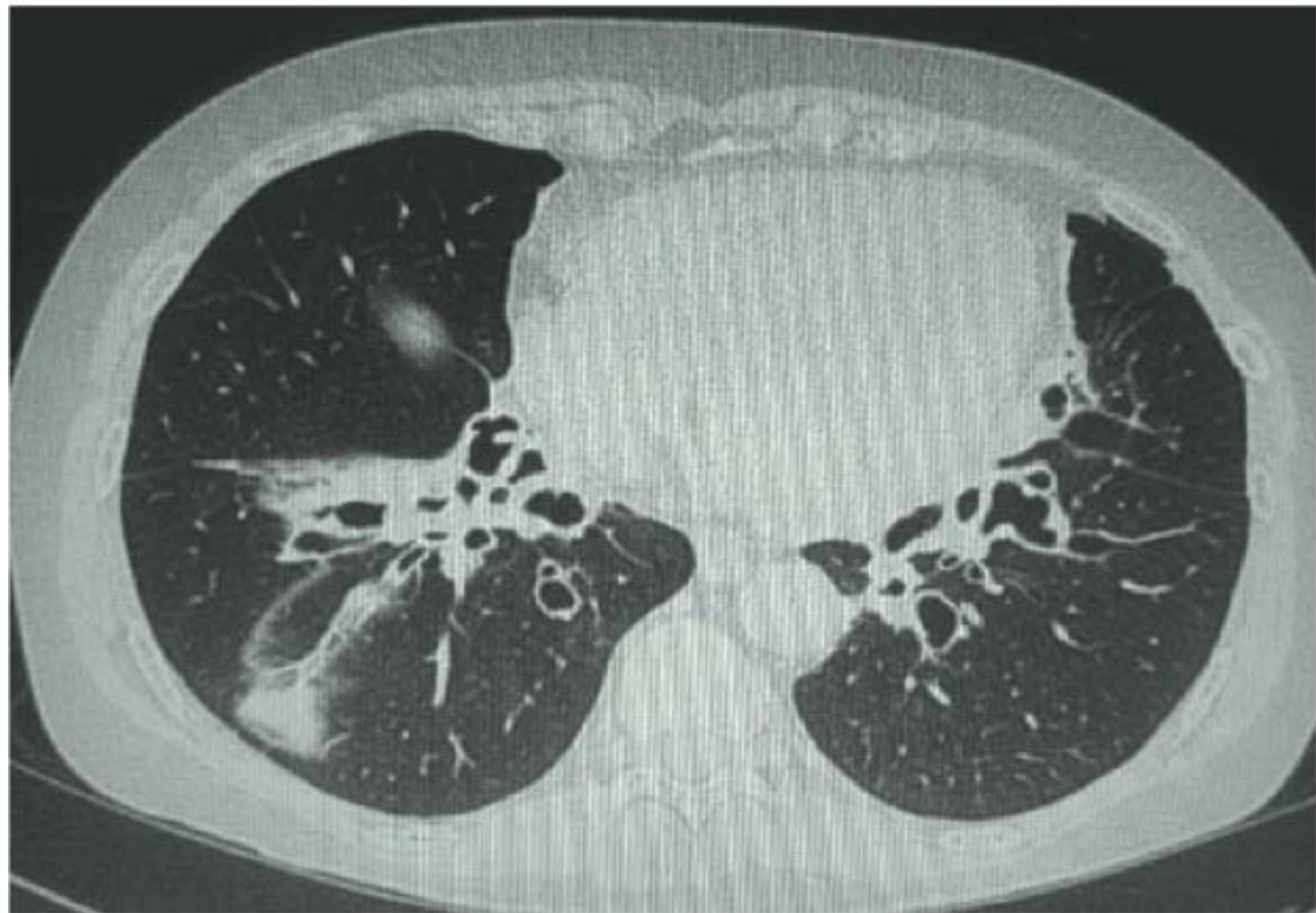


FIGURA 109.7
Tomografia computadorizada de tórax com diversas bronquiectasias centrais muito sugestivas de ABPA.
Foto: Dra. Ana Paula Zandrado.

em três a seis meses. Em pacientes que não respondem aos corticoides, deve-se suspeitar de má adesão ou diagnóstico incorreto, embora eventualmente, em alguns casos de ABPA, possam ser necessárias doses mais altas. A dosagem de IgE total deve ser realizada a cada 8 a 12 semanas por até um ano após a primeira exacerbação e, depois, anualmente. Em alguns casos, não é possível suspender o uso de corticoide por recorrência. Os corticoides

inalatórios, mesmo em doses altas, não são eficazes no tratamento de pacientes com ABPA, exceto no controle dos sintomas de asma.¹⁹

O itraconazol pode ser utilizado em especial para reduzir a dose de prednisona e nos casos de recidiva da doença, tendo adicionalmente efeito benéfico sobre os sintomas, as alterações radiológicas, as exacerbações e a progressão da doença, embora não se observe melhora da função pulmonar. Recomenda-se o regime de 200 mg, três vezes ao dia, durante três dias, seguido de 200 mg, duas vezes ao dia, por 16 semanas.^{10,11,14} Deve-se considerar que o itraconazol necessita de pH ácido para sua absorção, sendo, então, recomendado evitar o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons, antiácidos ou bloqueadores-H2. Cetoconazol, voriconazol e posaconazol podem ser efetivos, mas a evidência é pequena, sendo o primeiro mais hepatotóxico do que o itraconazol, e os últimos, de custo mais elevado. Outros antifúngicos (anfotericina, nistatina) não são eficazes para controlar a ABPA. O omalizumabe (anticorpo monoclonal anti-IgE) tem sido utilizado em casos isolados.

Por fim, é muito importante que o paciente não corra o risco de uma nova contaminação. Nas situações em que não é possível o afastamento, sugere-se o uso de filtros HEPA (do inglês *High Efficiency Particulate Air*).

O prognóstico dos pacientes em geral é bom nos estágios iniciais, com remissões duráveis. Presume-se que o

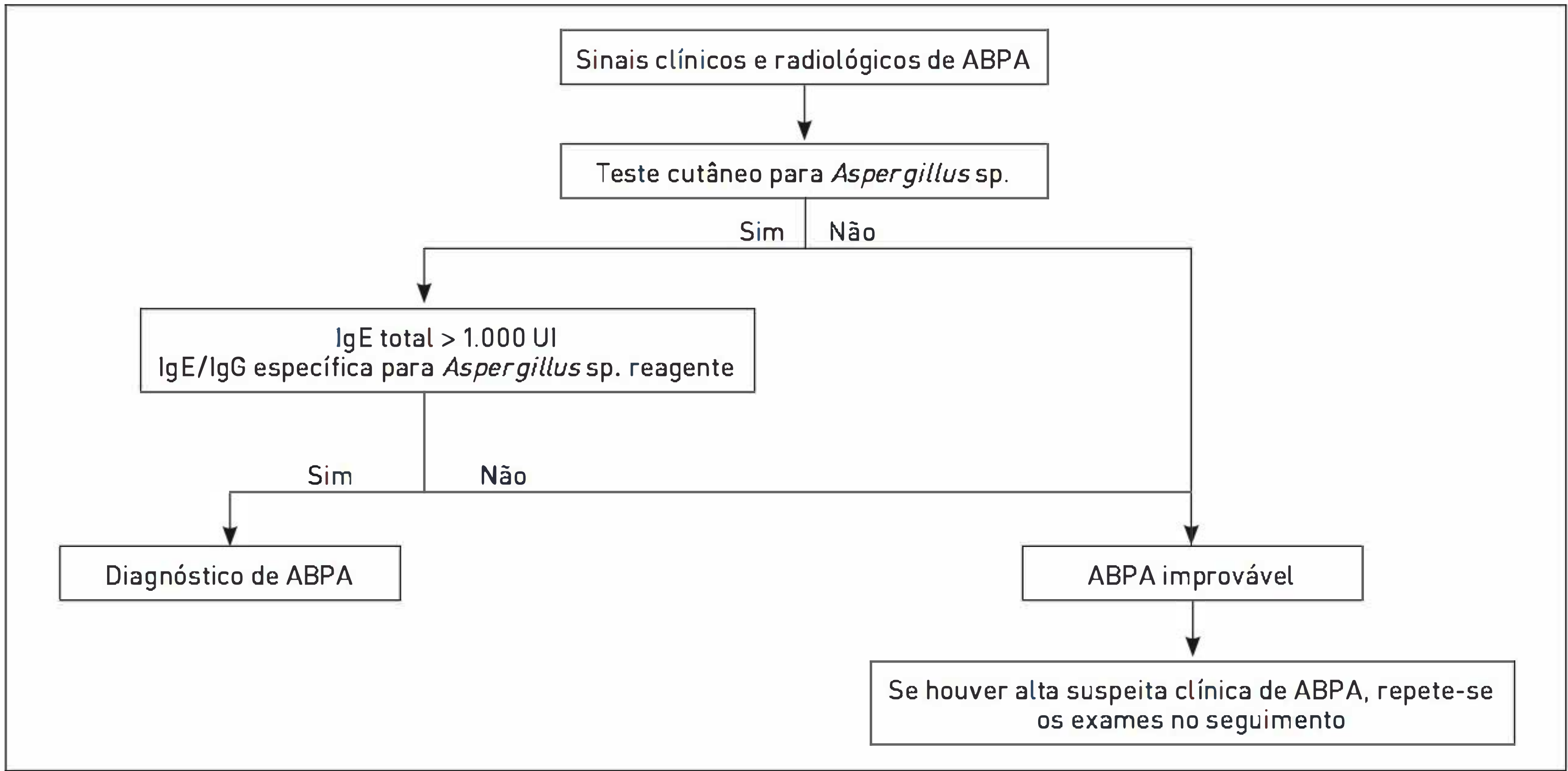


FIGURA 109.8
Algoritmo para o diagnóstico de aspergilose broncopulmonar alérgica.
Fonte: Adaptada de Riscili e Wood.¹²

TABELA 109.5 Estágios da aspergilose broncopulmonar alérgica				
Estágio	Sintomas	Alterações radiológicas	Achados laboratoriais	Manejo
I. Agudo	Febre, tosse produtiva, sibilância	Infiltrado pulmonar, impação mucoide	Eosinofilia, concentração de IgE sérica elevada, teste cutâneo positivo	Utiliza-se corticoide até atingir remissão
II. Remissão	Assintomático	Normal	Redução da concentração de IgE e da eosinofilia	Realizar o acompanhamento
III. Exacerbação	Todos ou alguns do estágio agudo	Todos ou alguns do estágio agudo	Deve-se, pelo menos, dobrar a concentração de IgE no paciente assintomático ou estar em elevação no sintomático	Tratar novamente o paciente com corticoide até remissão
IV. Cortico-dependente	Asma cortico-dependente	Variável	Em geral, concentração de IgE continuamente elevada	Administrar corticoide a longo prazo a fim de controlar sintomas e manter níveis basais de IgE
V. Fibrótico	Dispneia grave e broncospasmo	Fibrose pulmonar	Espirometria com distúrbio combinado, reversível ou não, e a concentração de IgE pode continuar aumentando	Utilizar corticoide a longo prazo

uso de baixas doses crônicas possa manter o paciente em remissão. Já o paciente com doença mais avançada ($VEF_1 < 0,8$ L) apresenta pior prognóstico, bem como aqueles com bronquiectasias centrais associadas a outros achados radiológicos.^{20,21} As complicações crônicas são obstrução crônica do fluxo aéreo, aspergiloma, fibrose pulmonar, atelectasia lobar crônica ou recorrente, sinusite alérgica até aspergilose pulmonar necrosante crônica.

CASOS CLÍNICOS COMENTADOS

A) A paciente apresenta quadro clinicorradiológico muito sugestivo de PH na fase subaguda. O material coletado na broncoscopia diagnóstica confirma a ocorrência da doença (lavado broncoalveolar com mais de 50% de linfócitos, predominando CD8, e biópsia transbrônquica com infiltrado linfocítico e granulomas frouxos, englobando material particulado). A remoção do agente causal pode ser suficiente para a resolução da PH nos pacientes com sintomas leves e moderados. Deve-se notar que, mesmo após o afastamento dos pássaros e a limpeza do ambiente, antígenos aviários podem ser identificados, influenciando o desenvolvimento da doença.

B) A paciente, com história de asma no passado e sintomas atuais de recidiva, apresenta um quadro de difícil controle. Entre as diversas causas para esse contexto, está incluída a ABPA. A eosinofilia persistente e os níveis de IgE maiores do que 1.500 UI/L, bem como os achados tomográficos,

sugerem essa etiologia. O teste cutâneo com positividade para *Aspergillus* sp. e dosagem de IgE específica para *Aspergillus* corroboram esse diagnóstico. A paciente realiza tratamento com corticoide sistêmico (em doses regressivas) e antifúngico (itraconazol) durante quatro meses, havendo melhora significativa do controle da asma.

REFERÊNCIAS

1. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. Clin Chest Med. 2004;25(3):531-47.

2. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J Suppl. 2001;32:81s-92s.

3. Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, Hubbard R. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. QJM. 2007;100(4):233-7.

4. Chan AL, Juarez MM, Leslie KO, Ismail HA, Albertson TE. Bird fancier's lung: a state-of-the-art review. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;43(1-2):69-83.

5. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(8):952-8.

6. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. Allergy. 2009;64(3):322-34.

7. Seifert SA, Von Essen S, Jacobitz K, Crouch R, Lintner CP. Organic dust toxic syndrome: a review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(2):185-93.

8. Myers JL, Tazelaar H. Challenges in pulmonary fibrosis: 6 problematic granulomatous lung disease. Thorax. 2008;63(1):78-84.

9. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Shea B, Digumarthy S, Onozato M, Yagi Y, et al. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol.* 2012;43(5):660-8.
10. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009;135(3):805-26.
11. Patterson K, Strek ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(3):237-44.
12. Riscili BP, Wood KL. Noninvasive pulmonary *Aspergillus* infections. *Clin Chest Med.* 2009;30(2):315-35.
13. Venarske DL, deShazo RD. Sinobronchial allergic mycosis: the SAM syndrome. *Chest.* 2002;121(5):1670-6.
14. de Oliveira E, Giavina-Bianchi P, Fonseca LA, França AT, Kalil J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis' diagnosis remains a challenge. *Respir Med.* 2007;101(11):2352-7.
15. Chupp G, Rochester CL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 837-44.
16. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons for the busy radiologist. *World J Radiol.* 2011;3(7):178-81.
17. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuation muroid impactation in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest.* 2007;132(4):1183-90.
18. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.
19. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Intern Med.* 2011;50(8):855-60.
20. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serological evaluation. *Chest.* 2003;124(3):890-2.
21. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(5):685-92.

Pneumotórax e hemotórax

Denise Rossato Silva

Marli Maria Knorst

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 20 anos, previamente hígido, relatou dor súbita no hemitórax direito ao acordar. Ele afirmou não apresentar tosse ou dispneia. Como não houve melhora da dor, resolveu procurar atendimento médico. Na chegada à emergência, estava em bom estado geral, normotenso, com frequência cardíaca de 82 bpm, frequência respiratória de 20 mrm e frêmito toracovocal diminuído, hiper-ressonância à percussão no hemitórax direito e murmúrio vesicular diminuído no mesmo lado. Não teve episódios semelhantes no passado. Foi tabagista desde os 15 anos, fumando cerca de 10 cigarros por dia. Solicitou-se radiografia de tórax.

DEFINIÇÃO

O pneumotórax é a presença de ar no espaço pleural. É classificado em espontâneo (sem trauma prévio) ou traumático. O pneumotórax espontâneo ainda é subdividido em primário (sem doença pulmonar subjacente) ou secundário (com doença pulmonar subjacente). O pneumotórax traumático ocorre após trauma torácico, mas também pode decorrer de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, sendo, então, denominado pneumotórax iatrogênico.^{1,2}

O hemotórax é o acúmulo de sangue no espaço pleural, quando o hematócrito no líquido pleural corresponde a pelo menos 50% do hematócrito do sangue periférico. Pode ser classificado em traumático ou não traumático. O hemotórax iatrogênico pode ocorrer após cirurgia torácica, inserção de cateteres em veias centrais, toracocentese, biópsia de pleura, colocação de dreno de tórax, biópsia transbrônquica, tratamento endoscópico de varizes esofágicas e reanimação cardiopulmonar.^{1,3}

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de pneumotórax espontâneo é de 24 casos por 100 mil por ano para homens e 9,8 casos por

100 mil por ano para mulheres. Cerca de metade das ocorrências dessa condição é de pneumotórax primário. Verifica-se maior taxa de pneumotórax em homens com mais de 75 anos de idade (60 casos por 100 mil por ano). A taxa de mortalidade do pneumotórax secundário é de aproximadamente 1%.

A incidência relativa do pneumotórax iatrogênico tem crescido nas últimas décadas devido ao uso mais frequente de procedimentos invasivos, sendo que ele é provavelmente mais comum do que os pneumotórax primários e secundários combinados.^{1,2,4,5}

O pneumotórax espontâneo primário ocorre em pacientes do sexo masculino, longelíneos, entre 10 e 30 anos, e raramente após os 40 anos de idade. Em pacientes tabagistas, há um risco de 12% de desenvolvimento de pneumotórax espontâneo primário, comparado a um risco de 0,1% em pacientes não fumantes.^{1,2,4,5}

A ocorrência de hemotórax traumático é frequente após traumas fechados ou penetrantes. Nos pacientes com fratura de costela, o hemotórax é mais comum quando a fratura é deslocada. É comum haver pneumotórax concomitantemente a hemotórax. O hemotórax não traumático ocorre raramente.^{1,3}

Etiologia do pneumotórax espontâneo secundário

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a causa mais frequente de pneumotórax secundário. Pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de menos de 1 L e VEF₁/CVF (capacidade vital forçada) inferior a 40% são os que apresentam maior risco. Outra causa comum é a infecção por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O pneumotórax também pode ocorrer em pacientes com fibrose cística, linfangioleiomiomatose e histiocitose X. Outras causas de pneumotórax estão listadas no Quadro 110.1.^{6,7}

Etiologia do hemotórax não traumático

Como citado anteriormente, a ocorrência de hemotórax não traumático é incomum, mas suas três causas mais frequentes são doença pleural maligna metastática, complicação do uso de anticoagulantes em pacientes com embolia pulmonar e hemotórax catamenial (associado à menstruação).^{1,3}

doença pulmonar clinicamente aparente, até 90% deles têm bolhas subpleurais. Acredita-se que essas bolhas sejam formadas devido à degradação das fibras elásticas do pulmão, pelo influxo de neutrófilos e macrófagos decorrente do tabagismo. Posteriormente, ocorre obstrução das pequenas vias aéreas induzida por inflamação, de forma a aumentar a pressão alveolar, causando ruptura de alvéolos, deslocamento de ar para o interstício e hilo pulmonar, gerando pneumomediastino. Com o aumento da pressão mediastinal, há ruptura da pleura parietal mediastinal e pneumotórax.^{6,7}

Pneumotórax secundário: Em pacientes com pneumotórax secundário, a pressão pleural excede a pressão no interstício (p. ex., após tosse em indivíduos com DPOC e inflamação das vias aéreas), o ar do alvéolo rompido move-se para o interstício e ao longo do ramo broncovascular até o hilo, resultando em pneumomediastino. Se houver deslocamento de ar através da pleura parietal mediastinal até o espaço pleural, ocorre, então, pneumotórax. Também pode haver ruptura de alvéolo, com o ar movendo-se diretamente ao espaço pleural, devido à necrose do pulmão, como nos casos de pneumonia por *P. jirovecii*.^{6,7}

QUADRO 110.1 Causas de pneumotórax espontâneo secundário

Doenças das vias aéreas <ul style="list-style-type: none">• DPOC• Fibrose cística• Asma aguda grave	Doenças do tecido conectivo <ul style="list-style-type: none">• Artrite reumatoide• (piopneumotórax)• Espondilite anquilosante• Polimiosite/dermatomiosite• Esclerodermia• Síndrome de Marfan• Síndrome de Ehlers-Danlos
Doenças pulmonares infecciosas <ul style="list-style-type: none">• Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>• Pneumonias necrotizantes• Tuberculose	
Doenças pulmonares intersticiais <ul style="list-style-type: none">• Sarcoidose• Fibrose pulmonar idiopática• Histiocitose X• Linfangioleiomiomatose	Neoplasias <ul style="list-style-type: none">• Sarcoma• Câncer de pulmão Outros <ul style="list-style-type: none">• Endometriose torácica

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

SINAIS E SINTOMAS

Geralmente, a manifestação inicial dos sintomas de pacientes com pneumotórax espontâneo primário ocorre em repouso. Muitos pacientes não procuram atendimento médico logo após a manifestação inicial dos sintomas, sendo que alguns aguardam por mais de uma semana. O principal sintoma é dor torácica. Alguns pacientes podem apresentar dispneia. A dor torácica apresenta-se inicialmente de forma aguda e é localizada no lado do pneumotórax. Pode haver taquicardia moderada. Ao realizar exame do tórax, nota-se que o lado do pneumotórax está maior e movimenta-se menos durante a respiração. Não há frêmito tátil, a percussão é hiper-ressonante, e o murmúrio vesicular está diminuído ou ausente. Pode ocorrer desvio da traqueia para o lado contralateral nos casos de grandes pneumotórax.^{1,2,4,5}

Em geral, os sintomas associados a pneumotórax espontâneo secundário são mais graves do que os do primário, pois ocorrem em pacientes com doença pulmonar subjacente. Os sintomas são mais intensos, mesmo se o pneumotórax apresentar tamanho relativamente menor. Os principais sintomas também são dispneia e dor torácica. Cianose e hipotensão ocorrem em alguns casos. Como a reserva pulmonar desses pacientes já é reduzida,

Patogênese do pneumotórax espontâneo

Pneumotórax primário: Apesar de os pacientes com pneumotórax primário não apresentarem

a ocorrência de um pneumotórax é um evento grave. O exame físico nesses casos não é muito esclarecedor, visto que esses pacientes já apresentam hiperexpansão pulmonar, hiper-ressonância à percussão, diminuição do frêmito tátil e do murmúrio vesicular. Nesses pacientes, deve-se suspeitar de pneumotórax sempre que houver aumento da dispneia e dor torácica.^{1,2,4,5}

DIAGNÓSTICO

Suspeita-se de pneumotórax espontâneo primário a partir da história e do exame físico. Na radiografia de tórax, observa-se uma linha pleural paralela à parede torácica, uma vez que ocorre separação das pleuras visceral e parietal pelo ar acumulado no espaço pleural (Fig. 110.1). Nos casos duvidosos, pode ser solicitada radiografia de tórax em decúbito lateral; estas, assim como as radiografias em posição supina e a ultrassonografia de tórax, são utilizadas principalmente em pacientes com trauma. Não se recomenda a realização de radiografias de tórax em expiração, pois estas não são mais sensíveis do que as em inspiração para identificação de pneumotórax. Em cerca de 15% dos casos, pode haver um pequeno derrame pleural rico em eosinófilos associado. Pode-se utilizar o índice de Light para calcular a porcentagem de colapso pulmonar (Fig. 110.2). Há uma excelente correlação entre esse índice e a quantidade de ar que pode ser aspirado de um pneumotórax. A tomografia computadorizada de tórax é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de pneumotórax pequenos e também para a estimativa do tamanho do pneumotórax, embora o seu uso não seja prático como modalidade diagnóstica inicial.^{1,2,4-7}

Quando a pressão intrapleural excede a pressão atmosférica durante a expiração e frequentemente também durante a inspiração, ocorre o pneumotórax hipertensivo. Deve-se suspeitar deste sempre que a frequência cardíaca exceder 140 bpm ou se ocorrer hipotensão e cianose.^{1,2,4-7}

Em pacientes com pneumotórax secundário, estabelece-se o diagnóstico da mesma maneira. O diagnóstico pode ser mais difícil, já que os pulmões de pacientes com enfisema já são hiperluscentes e evidenciam pouca diferença de densidade em relação ao pneumotórax. Para diferenciar um pneumotórax de uma bolha em um paciente com DPOC, é necessário examinar a forma da linha pleural em relação à parede torácica, sendo côncava nos casos de bolha e convexa nos de pneumotórax.^{1,2,4-7}

Deve haver suspeita do diagnóstico de hemotórax traumático em todo paciente com trauma fechado ou penetrante de tórax, derrame pleural evidenciado na radiografia ou na ultrassonografia de tórax. O hemotórax

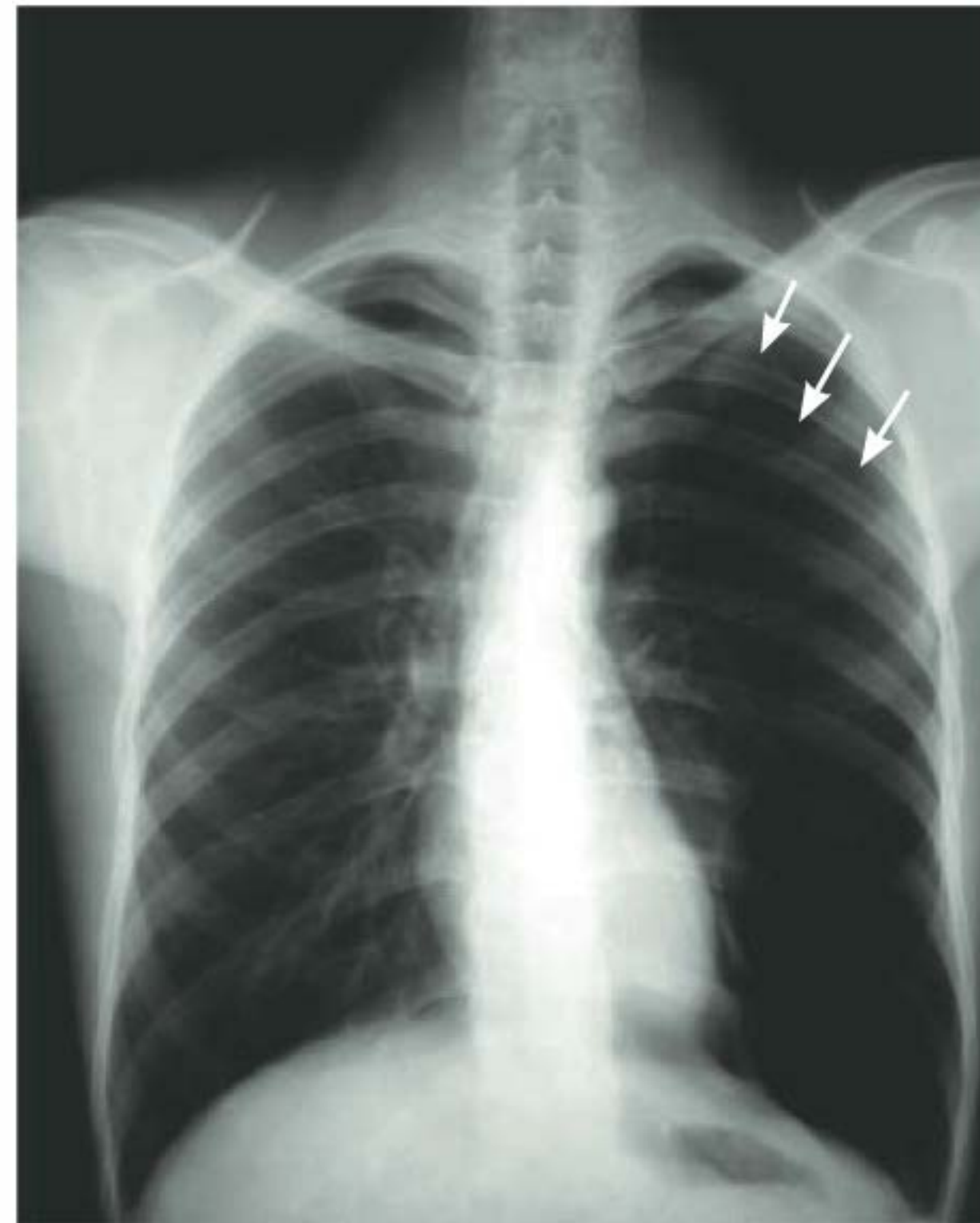


FIGURA 110.1

Radiografia de tórax com pneumotórax à esquerda (setas identificando a linha pleural).

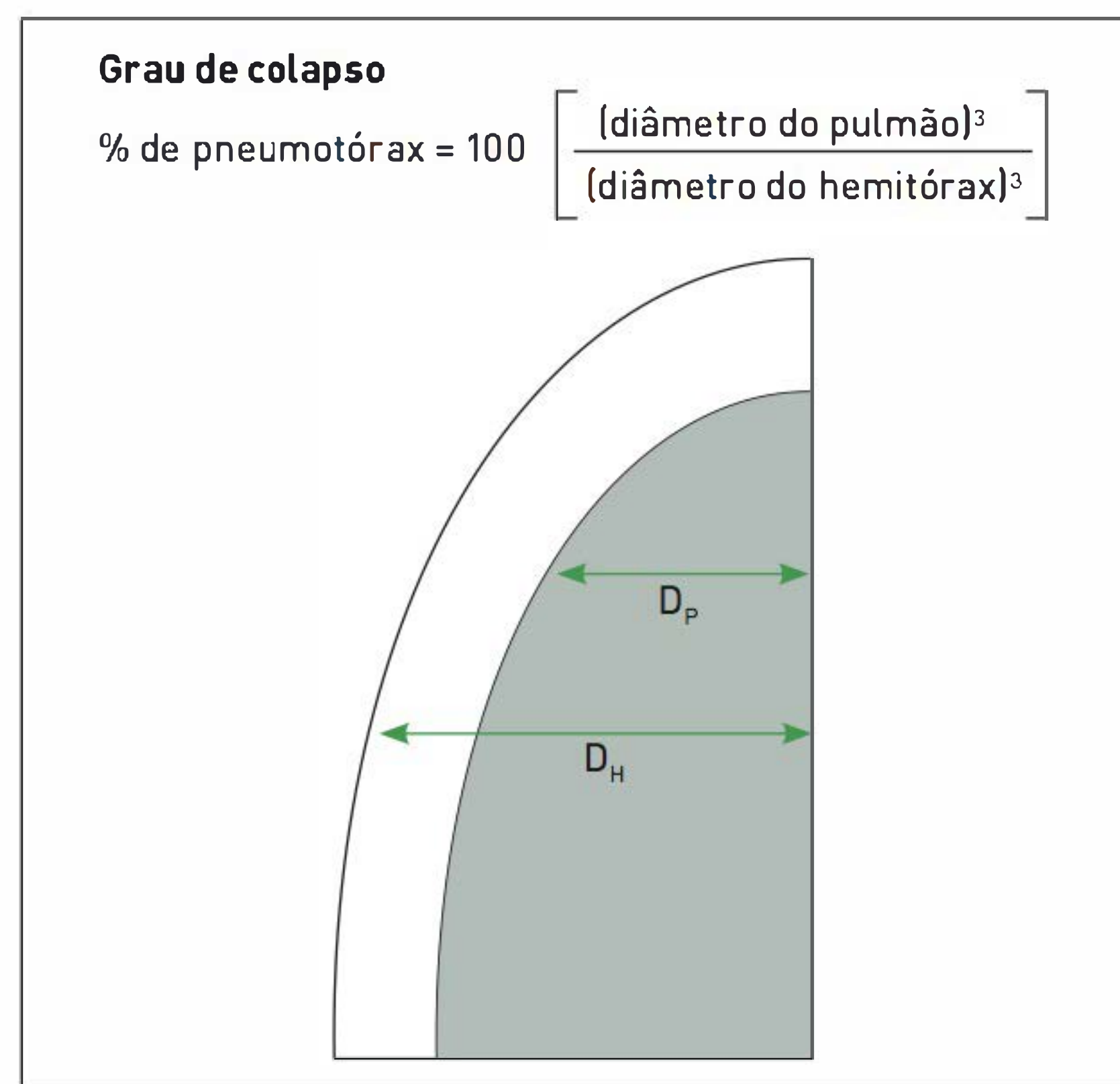


FIGURA 110.2

Quantificação do pneumotórax segundo Light.

D_p , diâmetro do pulmão; D_h , diâmetro do hemitórax.

pode não ser visível na primeira radiografia, principalmente em pacientes com múltiplas fraturas deslocadas de costelas. O diagnóstico é confirmado quando o hematócrito no líquido pleural correspondente a pelo menos 50% do hematócrito do sangue periférico. Independentemente da

sanguinolência do líquido pleural, é sempre importante solicitar o hematócrito, pois um líquido pleural com um hematócrito de apenas 5% já é suficiente para tornar a aparência sanguinolenta. A coleta do líquido pleural em frascos sucessivos auxilia a identificar um acidente de punção, porque o líquido vai ficando mais claro nesses casos.^{1,3}

TRATAMENTO

Deve-se realizar oxigenoterapia em todos os pacientes internados, pois acelera a absorção do pneumotórax em até quatro vezes. Pacientes com pneumotórax espontâneo primário pequeno (< 2 cm), sem dispneia, geralmente não necessitam de internação. Deve-se solicitar uma radiografia de tórax de controle em duas semanas. É importante que os pacientes evitem viagem aérea, até a resolução do pneumotórax, e o mergulho, permanentemente, exceto se for realizada pleurectomia cirúrgica bilateral. Nos pacientes com pneumotórax maior do que 2 cm ou sintomáticos, deve-se tentar a aspiração simples. Se esta não for eficaz, pode ser necessária a colocação de dreno de tórax. Se o paciente desenvolver um segundo episódio de pneumotórax espontâneo primário, então se deve realizar pleurodese, que é o colapso dos folhetos pleurais visceral e parietal, produzindo a sínfise do espaço pleural, a qual impossibilita o acúmulo de ar. Como o tabagismo está associado a risco de recidivas de pneumotórax, é importante abordar a cessação desse hábito para os pacientes com pneumotórax espontâneo primário.⁸⁻¹⁰

Em casos de pneumotórax espontâneo secundário, menor do que 1 cm ou restrito ao ápice pulmonar, em pacientes assintomáticos, pode ser realizada apenas observação hospitalar. Em pneumotórax menor do que 2 cm, em pacientes pouco sintomáticos e com menos de 50 anos, pode-se tentar aspiração simples. Se a tentativa for bem-sucedida, o paciente deve permanecer em observação por 24 horas. Nos demais casos, deve sempre ser realizada a drenagem de tórax, com pleurodese após o primeiro episódio.⁸⁻¹⁰

Nos pacientes com hemotórax traumático, deve-se efetuar drenagem de tórax imediata. Pacientes com hemotórax iatrogênico devem ser tratados da mesma maneira. Nos pacientes com hemotórax não traumático, a drenagem de tórax deve ser realizada a fim de remover o sangue do espaço pleural e quantificar o grau de sangramento ativo. Se houver sangramento de mais de 100 mL/hora, indica-se cirurgia torácica assistida por vídeo ou toracotomia de emergência. As principais

complicações do hemotórax traumático são a retenção de coágulos no espaço pleural (podendo ocasionar síndrome do coágulo retido), derrame pleural, empiema e fibrotórax. O manejo precoce e cuidadoso do hemotórax reduz o risco de complicações.^{1,3}

CASO CLÍNICO COMENTADO

A radiografia de tórax do paciente evidenciou pneumotórax pequeno (< 2 cm) à direita. Como ele não apresentava doença pulmonar subjacente, caracterizou-se pneumotórax espontâneo primário. Recebeu oxigênio por cateter nasal, 1 L/minuto e analgesia. Devido à existência de dispneia, o pneumotórax era pequeno e evoluiu com melhora da dor em algumas horas, não sendo necessária internação hospitalar. Orientou-se o paciente a realizar nova radiografia de tórax passadas duas semanas. Se ocorrer um segundo episódio, deve-se realizar pleurodese.

REFERÊNCIAS

1. Light RW, Lee YCG. Pneumothorax, chylotorax, hemothorax, and fibrothorax. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p 1961-88.
2. Light RW. Pneumothorax. In: Light RW. Pleural diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2007.p306-339.
3. Light RW. Pleural diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p. 340-5.
4. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. Respiration. 2008;76(2):121-7.
5. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. Respirology. 2004;9(2):157-64.
6. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med. 2000;342(12):868-74.
7. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. Eur Respir Rev. 2010;19(117):217-9.
8. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. Chest. 2001;119(2):590-602.
9. Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax. 2003;58 Suppl 2:ii39-52.
10. Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. Eur Respir J. 2006;28(3):637-50.

Síndrome do desconforto respiratório agudo

Cassiano Teixeira

Marcelo Basso Gazzana

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 38 anos, foi hospitalizada devido a quadro de dor abdominal difusa, icterícia, vômitos e febre. Os exames laboratoriais evidenciaram aumento significativo da amilase e lipase séricas, bem como alteração nas provas hepáticas. O resultado da ecografia possibilitou a confirmação de sinais de pancreatite e obstrução da via biliar extra-hepática com coledocolitíase. Na tomografia computadorizada (TC) de abdome, foram verificados sinais de pancreatite grave (escore de Baltazar modificado elevado, 8 pontos) (Fig. 111.1 A). Foram prescritos a realização de jejum e hidratação e o uso de imipeném. No segundo dia de internação, a paciente desenvolveu dispneia rapidamente progressiva e hipoxemia grave. Foi transferida para o CTI, e iniciou-se ventilação mecânica (VM) invasiva. O raio X de tórax apresentou extensas opacidades difusas (Fig. 111.1 B). Inseriu-se o cateter de Swan-Ganz, cujas medidas hemodinâmicas foram compatíveis com estado hiperdinâmico e sinais de hipovolemia. Foi instituída VM com estratégia protetora, otimização hemodinâmica, sedoanalgesia e bloqueio neuromuscular, além de nutrição parenteral precoce. A paciente apresentou pneumonia associada à VM e à polineuromiopia do doente crítico. Foi extubada após 11 dias de VM. Necessitou realizar punção transparietal de coleção abdominal, mas que não evidenciou germes. Houve melhora lenta, tendo alta hospitalar após 22 dias de internação.

DEFINIÇÕES

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) também conhecida por síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) foi descrita em 1967 por Ausbaugh, citado por Ware e Matthay.¹ A definição atual, de acordo com a Conferência de Consenso Europeia-Americana,² é uma síndrome de insuficiência respiratória que se apresenta de forma aguda, caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral, hipoxemia grave (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$, independentemente do nível de pressão positiva ao final da expiração [PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*] utilizado), ausência de hipertensão atrial esquerda e presença de um fator de risco para lesão

pulmonar (de origem pulmonar ou extrapulmonar). A hipertensão atrial esquerda é definida por achados clínicos ou ecocardiográficos que sugiram essa condição ou pressão de oclusão da artéria pulmonar obtida por monitoração hemodinâmica invasiva menor ou igual a 18 mmHg, os quais, portanto, não devem ocorrer para que se estabeleça o diagnóstico de SDRA. A lesão pulmonar aguda (LPA) apresenta definição idêntica à da SDRA, exceto pelo grau menos acentuado de hipoxemia na LPA (relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$), tendo a finalidade de identificar os pacientes mais precocemente durante a evolução de seu quadro clínico (Tab. 111.1). Assim, todo paciente com SDRA apresenta LPA, porém nem todo paciente com LPA desenvolve SDRA. Embora os

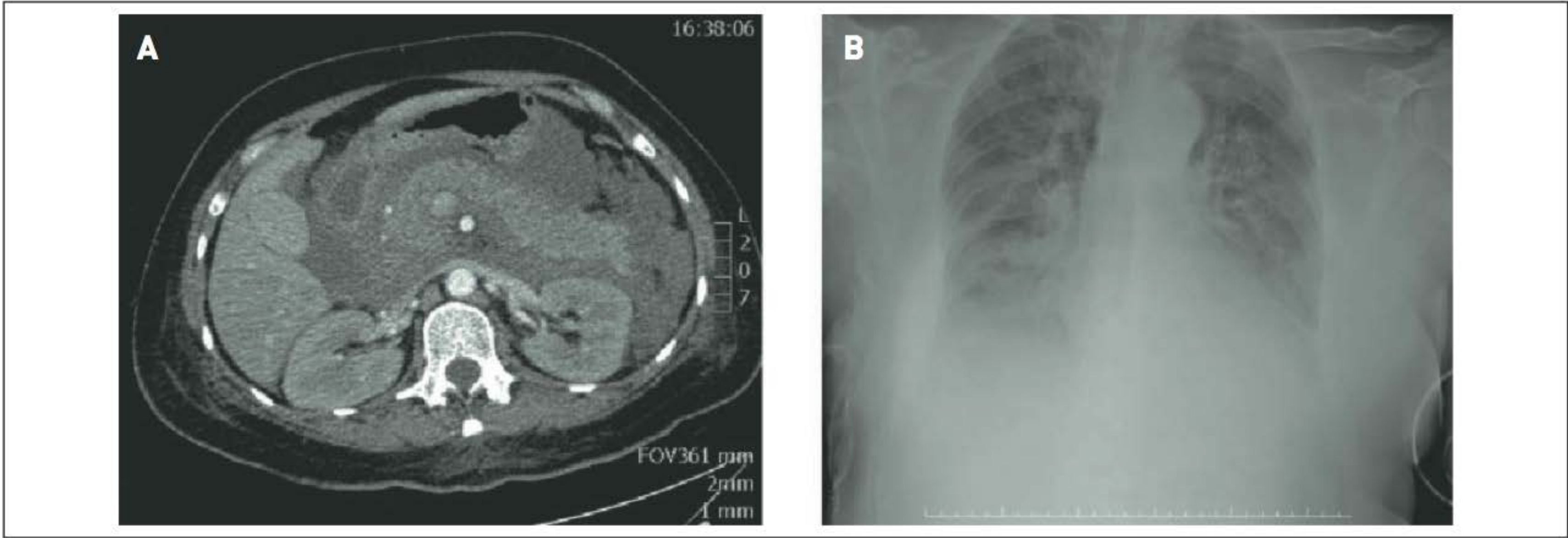


FIGURA 111.1 Paciente feminina, 38 anos, com pancreatite biliar aguda grave que desenvolveu insuficiência respiratória, sugestiva de síndrome do desconforto respiratório agudo. (A) Tomografia computadorizada do abdome evidenciando grande aumento do pâncreas com áreas de infiltração da gordura peripancreática. (B) Raio X de tórax evidenciando opacidades alveolares e intersticiais difusas.
Fotos: Dr. Alessandro Bersch Osvaldt.

TABELA 111.1 Critérios diagnósticos de LPA e SDRA

Critério	Instalação	Oxigenação	Raio X de tórax	POAP
LPA	Aguda	PaO_2/FiO_2	Infiltrado bilateral no raio X frontal	$PAP0 \leq 18$ mmHg quando medida ou ausência de hipertensão atrial esquerda
SDRA	Aguda	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg independentemente do nível de PEEP	Infiltrado bilateral no raio X frontal	$PAP0 \leq 18$ mmHg quando medida ou ausência de hipertensão atrial esquerda

POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar.

limites sejam arbitrários, possibilitam a comparação entre a condição dos pacientes e os ensaios clínicos. Um estudo prospectivo europeu, realizado com 1.231 pacientes admitidos no CTI por insuficiência respiratória aguda, documentou o diagnóstico de LPA em 23% dos pacientes e de SDRA em 78% (18% do total) (Fig. 111.2).³

EPIDEMIOLOGIA

A LPA/SDRA ocorre frequentemente, evidenciando incidência estimada em 79 casos por 100 mil habitantes ao ano.⁴ Existe variação sazonal, sendo mais comum no inverno. Embora relatada inicialmente em adultos (então denominada síndrome do desconforto respiratório do adulto), pode manifestar-se em indivíduos de qualquer idade, mas há aumento progressivo da incidência com o avanço da idade. Um estudo retrospectivo na Mayo Clinic (Olmsted County, Minnesota, Estados Unidos), ao longo de oito anos, verificou a redução da incidência da SRDA de 81 para 38 casos por 100 mil habitantes no período de 2001 a 2008, provavelmente pelo controle dos fatores de

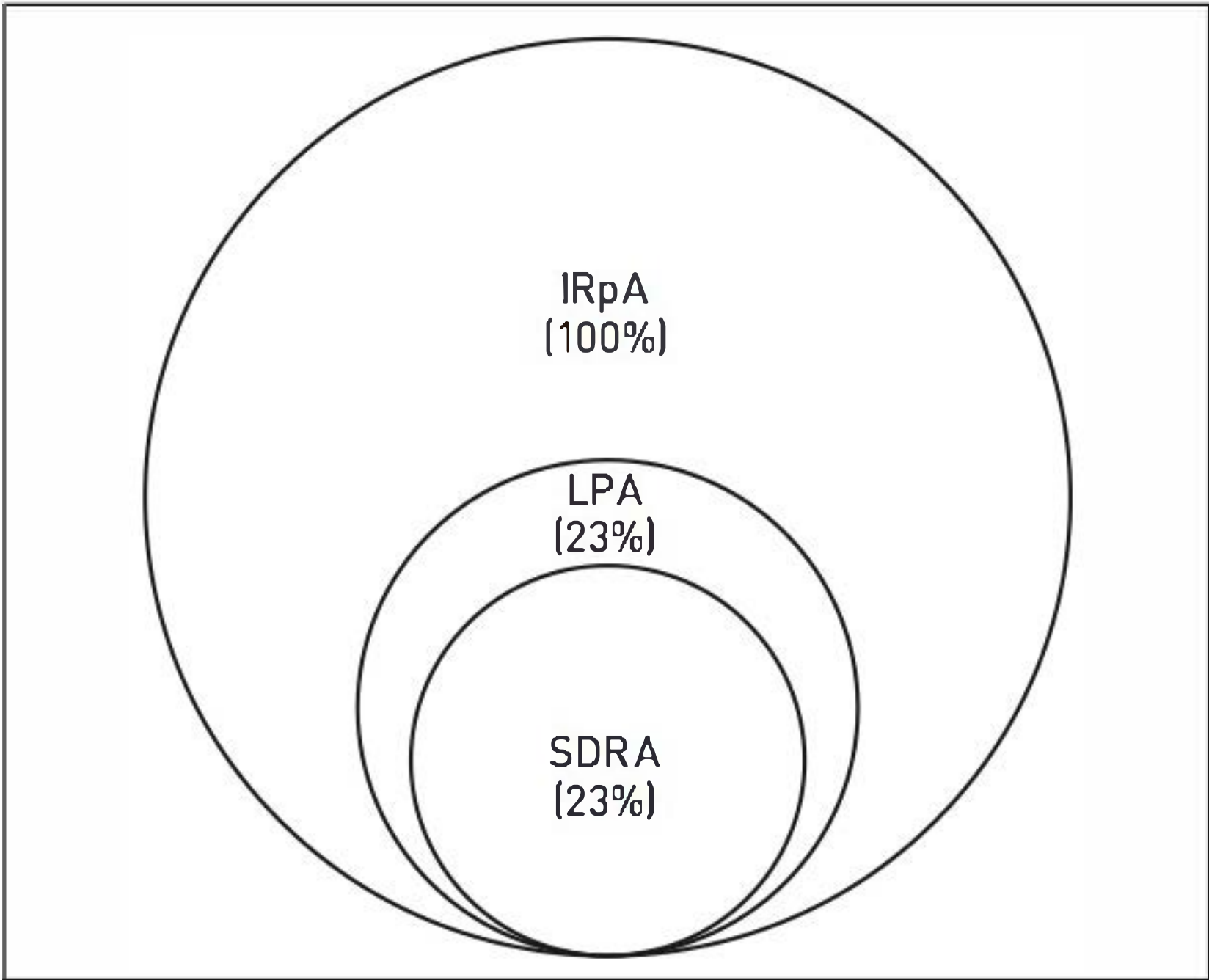


FIGURA 111.2 Diagrama de Venn apresentando a relação entre insuficiência respiratória aguda (IRpA, pacientes em ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas), lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).
Fonte: Adaptada de Luhr e colaboradores.³

riscos, tais como transfusões e protocolos de tratamento de pneumonia e sepse.⁴

ETIOLOGIA

A LPA/SDRA é uma síndrome clínica desencadeada por uma outra doença. Sua etiopatogenia não é completamente conhecida. Embora vários mecanismos celulares e moleculares sejam reconhecidos, proporcionam apenas um entendimento parcial desse complexo processo. Entretanto, a via final comum é inflamação difusa e lesão da membrana alveolocapilar, na qual os neutrófilos apresentam papel principal. Há consequente aumento da permeabilidade e extravasamento de fluido rico em proteínas para o espaço alveolar, produzindo um quadro de edema pulmonar não cardiogênico. Esse processo ocorre devido a vários fatores de risco pulmonares, por lesão direta, ou extrapulmonares, por lesão indireta (Quadro 111.2 e Fig. 111.3).^{5,6}

A sepse grave é a causa mais comum de LPA no mundo. Os microrganismos são variados: bactérias gram-negativas ou gram-positivas, vírus (como influenza H1N1, em 2009), bactérias do gênero *leptospira* (leptospirose), micobactérias e protozoários parasitas do gênero *plasmodium* (malária). Apesar de haver ampla variedade de estímulos, a resposta pulmonar é monótona, tanto do ponto de vista clínico quanto do patológico e fisiopatológico. O achado histopatológico característico é o dano alveolar difuso, havendo inflamação neutrofílica proeminente.

QUADRO 111.1 Condições clínicas associadas à SDRA

Causa pulmonares	Causas extrapulmonares
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Aspiração • Contusão pulmonar • Embolia gordurosa • Embolia amniótica • Toxicidade pelo oxigênio • Síndromes pulmão-rim • Quase afogamento • Inalação tóxica • Lesão de reperfusão 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepse • Choque circulatório • Politrauma • Múltiplas transfusões • Pancreatite aguda • Circulação extracorpórea • Uso abusivo de drogas • CIVD • Queimaduras • Traumatismo craniano • Eclâmpsia

CIVD, coagulação intravascular disseminada.

A lesão epitelial alveolar envolve a membrana basal e os pneumócitos tipos I e II. Há redução da quantidade e alteração da funcionalidade do surfactante (com consequente aumento da tensão superficial alveolar), ocorrência de atelectasias por colapso alveolar, redução da complacência pulmonar (enrijecimento dos tecidos – “pulmão duro”), redução da capacidade residual funcional, aumento do espaço morto e dificuldade da troca gasosa por desequilíbrio entre ventilação e perfusão por efeito *shunt* (hipoxemia grave e hipocapnia compensatória, mas em situação de extrema gravidade pode haver hipercapnia).⁷

A lesão no endotélio capilar está associada a diversos eventos inflamatórios, como recrutamento, sequestro e

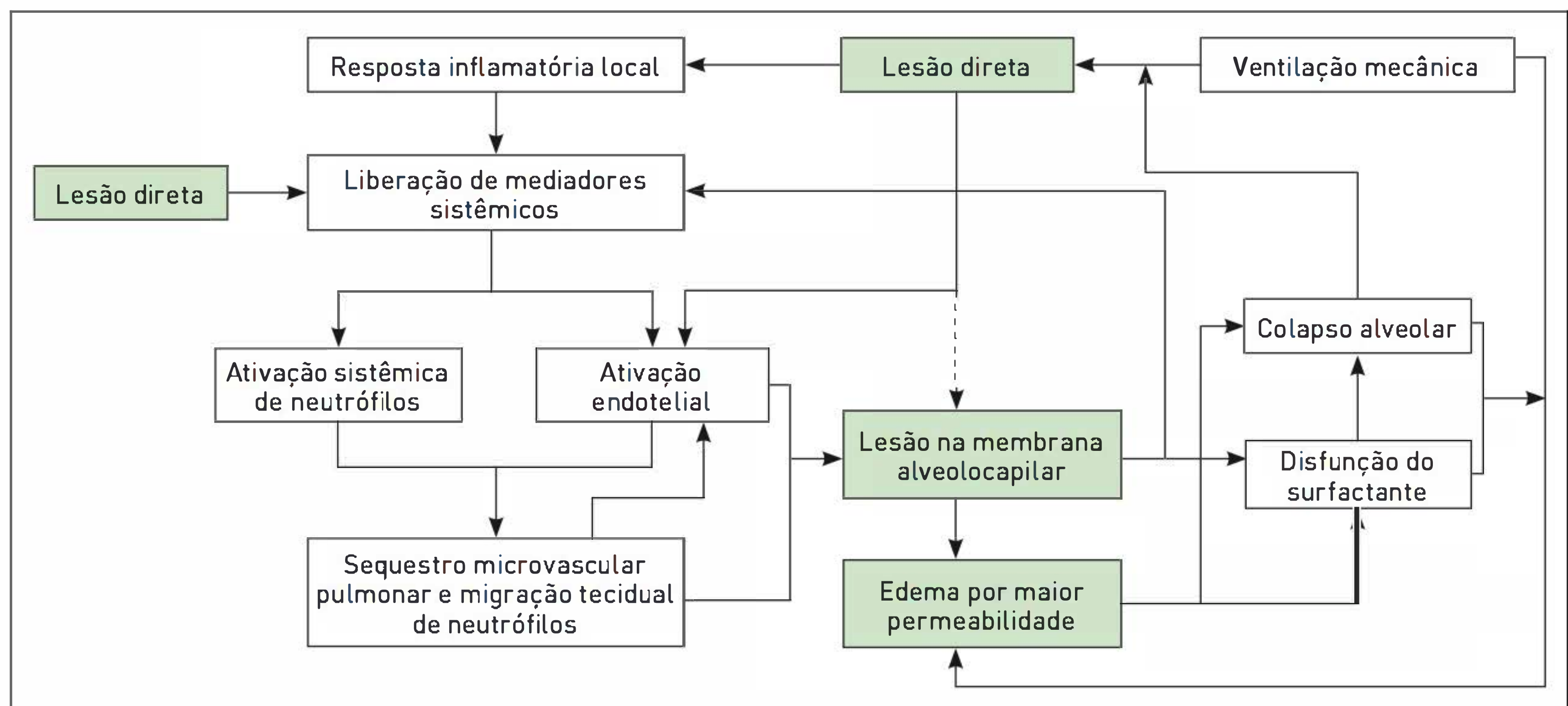


FIGURA 111.3

Mecanismos fisiopatogênicos da lesão pulmonar aguda.
Fonte: Adaptada de Suratt e Parsons.⁷

ativação de neutrófilos; formação de radicais de oxigênio; ativação do sistema de coagulação, causando trombose microvascular e recrutamento de células mesenquimais, com a produção de pró-colágeno. No espaço alveolar, o balanço entre mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) e anti-inflamatórios (IL-10, antagonistas do receptor de IL-1 e do receptor do TNF solúvel) favorece a manutenção da inflamação.¹ Há diversos outros mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da LPA/SDRA (Quadro 111.2).

Alterações no sistema da coagulação têm sido reconhecidas em casos de SDRA, embora sejam pouco compreendidas. O aparecimento de membranas hialinas e trombos na microvasculatura é característico. Isso é reflexo da grande quantidade de fibrina, significando o desequilíbrio entre sua produção e sua degradação. A trombina e a fibrina também tem sido implicadas na ativação celular local e sistêmica.⁷ A trombose intravascular, associada à alteração do endotélio, à vasoconstrição (hipóxica ou relacionada a mediadores) e ao edema intersticial, é responsável pela ocorrência de hipertensão pulmonar em até 25% dos casos de SDRA.

Após a apresentação de lesão pulmonar inicial, ocorre reparação, remodelamento e alveolite fibrosante (Quadro 111.4 e Fig. 111.4).⁸ Terminada a agressão inflamatória inicial, há reabsorção do fluido do espaço alveolar e do interstício, remoção dos debris celulares e reconstituição da membrana alveolocapilar. A apoptose é um processo essencial para que ocorra remoção das células inflamatórias recrutadas e do epitélio alveolar lesionado. A reparação da membrana alveolocapilar é um método complexo que envolve a proliferação celular local e o recrutamento de células progenitoras circulantes. Concomitantemente, o interstício é substituído pela expansão de fibroblastos e pela deposição de matriz proteica extracelular. O grau de recuperação, que pode ser significativo, mas em geral incompleto, varia conforme a gravidade da agressão inicial e a resposta adaptativa do paciente. A apresentação de fibrose extensa, como consequência da SDRA, manifesta-se em torno de 5% dos pacientes.⁸ A fibrose pulmonar que ocorre na fase de cicatrização assemelha-se aos achados patológicos da fibrose pulmonar idiopática (FPI), isto é, padrão de pneumonite intersticial usual. Contudo, diferentemente da FPI,

QUADRO 111.2 Mediadores inflamatórios da SDRA

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| • IL-1 | • Espécies reativas do oxigênio |
| • IL-6 | • Peróxido de hidrogênio |
| • IL-8 | • Superóxido |
| • TNF- α | • Hidroxila |
| • Fator de ativação plaquetária | • Moléculas de adesão |
| • Leucotrienos | • Produtos da coagulação |
| • Proteases | • Fatores estimuladores de colônias |
| • Interferon- β | |

IL, interleucinas; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa.

QUADRO 111.3 Estágios da SDRA

Fase exsudativa (até 4 dias)

- Edema alveolar e intersticial
- Congestão dos capilares
- Destruição dos pneumócitos tipo 1
- Desnudamento da membrana basal
- Formação de membranas hialinas

Fase proliferativa precoce (3 a 10 dias)

- Aumento dos pneumócitos tipo 2
- Infiltração celular nos septos alveolares
- Organização das membranas hialinas

Fase proliferativa tardia (7 a 10 dias)

- Espessamento do septo alveolar
- Infiltração do septo alveolar por fibroblastos, plasmócitos e histiócitos
- Fibrose das membranas hialinas e dos septos alveolares
- Perda da arquitetura pulmonar

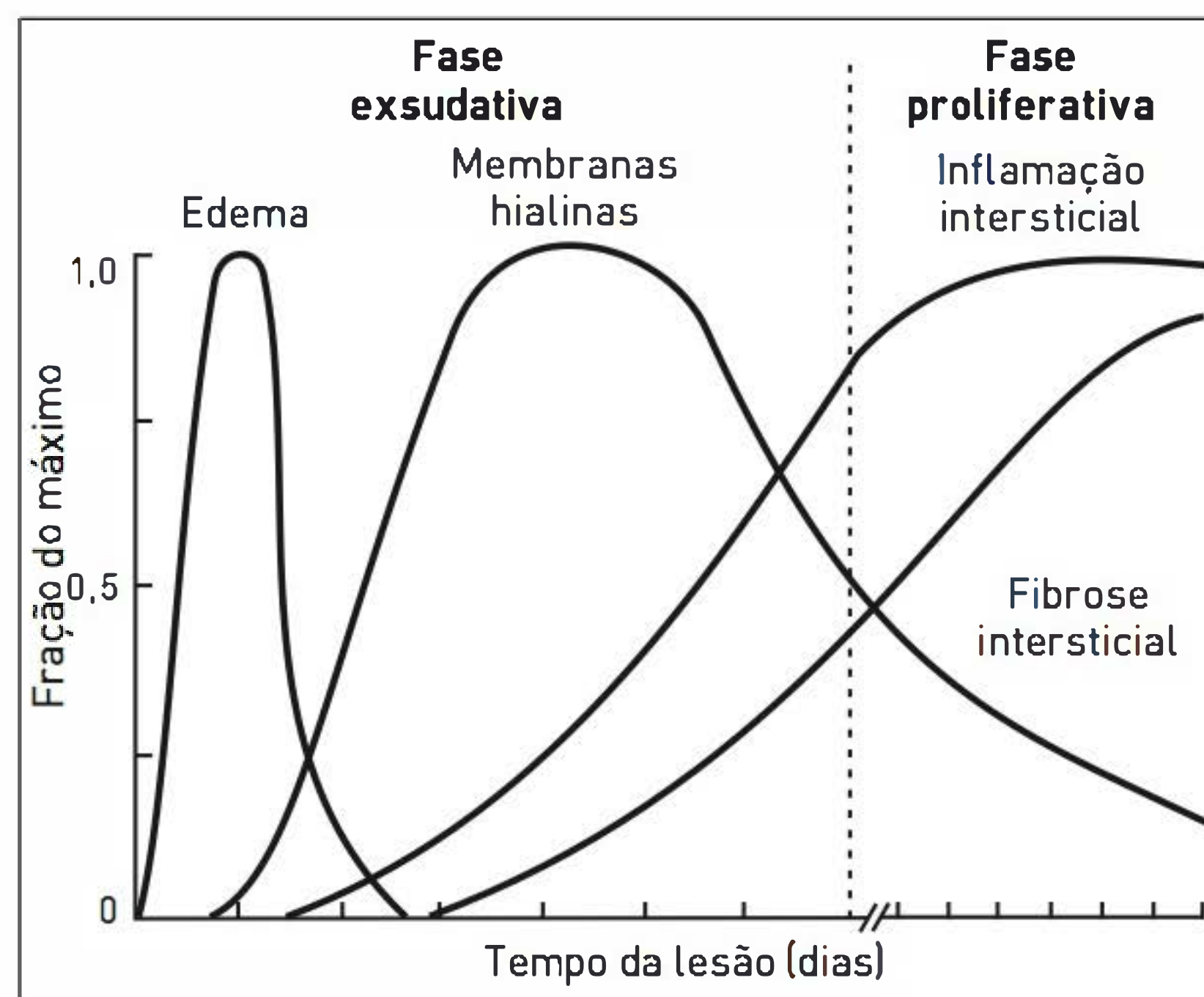


FIGURA 111.4

Evolução cronológica do dano alveolar difuso.

Fonte: Adaptada de Peñuelas e colaboradores.⁸

essas cicatrizes apresentam certa reversibilidade, podendo haver recuperação ao longo do tempo em casos de SDRA.

Identificam-se fatores genéticos em diversas etapas da patogênese da SDRA. Foram observadas alterações que aumentam a suscetibilidade à LPA, tais como polimorfismos em nucleotídeos isolados (p. ex., no halótipo FAS) ou desregulação da apolipoproteína-I evidenciada por análises genômicas e proteômicas.⁹

SINAIS E SINTOMAS

Os pacientes que apresentam risco de desenvolver LPA/SDRA são facilmente identificados (Quadro 111.1).

Na comunidade, as etiologias mais comuns são sepse (respiratória ou não), aspiração pulmonar e trauma. Os sintomas estão relacionados às causas e associados a dispnéia rapidamente progressiva, em geral até 72 horas da agressão inicial, em média de 12 a 24 horas.⁶ Os pacientes com sepse apresentam início dessa condição mais rápido, sendo que mais de 50% deles desenvolvem sintomas nas primeiras 24 horas, enquanto naqueles com SDRA associada a trauma, menos de 33% evidenciam manifestações no primeiro dia do evento.¹

No exame clínico, observam-se taquipneia, esforço respiratório e cianose. Eventualmente, pode haver um padrão respiratório paradoxal, sugerindo falência diafragmática e insuficiência respiratória iminente. Na ausculta pulmonar, é comum a verificação de crepitações finos inspiratórios difusos. A ocorrência de outros sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é frequente, tais como febre, taquicardia, alterações neurológicas (confusão mental, agitação, sonolência) e má perfusão periférica. Ressalta-se que esses pacientes, ao serem colocados sob VM, apresentam atenuação dos sinais clínicos devido a essa medida terapêutica.

DIAGNÓSTICO

Conforme o Consenso Americano-Europeu, estabelece-se o diagnóstico de SDRA por meio de critérios clínicos, radiológicos e hemodinâmicos, associados a fatores de risco (Quadro 111.1).² Deve-se observar que várias doenças podem apresentar-se de forma semelhante à da SDRA, a qual não tem um achado patognomônico. Na verdade, seu diagnóstico é sindrômico, e não etiológico (Quadro 111.4). Inicialmente, a dificuldade é a distinção entre edema pul-

monar cardiogênico e não cardiogênico. Alguns aspectos podem auxiliar a diferenciação, sendo os mais confiáveis os dados hemodinâmicos invasivos (por meio de cateter de artéria pulmonar), desde que medidos e interpretados corretamente, embora não sejam critérios absolutos (Quadro 111.5). Estudos de necropsia verificaram que a acurácia dos critérios do Consenso Americano-Europeu é somente moderada.¹⁰

Os exames laboratoriais evidenciam a doença de base, além de sinais de SIRS e hipoxemia grave refratária à oxigenoterapia. É comum a ocorrência de leucocitose, anemia, elevação da proteína C-reativa, alterações eletro-

QUADRO 111.4 Diagnóstico diferencial da síndrome do desconforto respiratório agudo.

- Edema pulmonar
 - Cardiogênico
 - Grandes altitudes
 - Neurogênico
 - Induzido por laringoespasma
 - Induzido por drogas (p. ex., heroína, salicilatos, cocaína)
- Pneumonite actínica
- Embolia gordurosa
- Estenose mitral com hemorragia alveolar
- Vasculites pulmonares
- Pneumonite por hipertensibilidade aguda
- Pneumonite intersticial aguda idiopática (síndrome de Hamman-Rich)
- Pneumonia eosinofílica aguda
- Pneumonia em organização criptogênica
- Infecções pulmonares
 - Virais
 - Bacterianas
 - Fúngicas

QUADRO 111.5 Comparação entre edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico

	Cardiogênico/sobrecarga hídrica	Não cardiogênico
História clínica	Idoso, cardiopata, com HAS, BH positivo, dor torácica	Jovem, não cardiopata, BH apropriado
Exame físico	Presença de TVJ, B3, B4 e/ou edema periférico	Sem TVJ, galope ou edema
Eletrocardiograma	Isquemia miocárdica, arritmia, hipertrofia ventricular	Taquicardia sinusal, alterações inespecíficas
Raio X de tórax	Cardiomegalia, infiltrado central ou bibasilar, congestão vascular, linhas B de Kerley, derrame pleural	Coração normal, infiltrado periférico, broncograma aéreo
Medidas hemodinâmicas	POAP > 18 mmHg IC < 3,5 L/min/m ² na cardiopatia IC pode ser normal na hipervolemia	POAP < 15 mmHg IC > 3,5 L/min/m ²

HAS, hipertensão arterial sistêmica; BH, balanço hídrico; TVJ, turgência venosa jugular; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; IC, índice cardíaco.

líticas e na função renal e hepática. Realizam-se geralmente exames microbiológicos (incluindo hemoculturas, urocultura, secreção das vias respiratórias e material do sítio suspeito de infecção), considerando-se que sepse é uma causa frequente de SDRA, seja como etiologia principal ou concomitante.

É critério obrigatório para o estabelecimento diagnóstico que haja alteração na radiografia de tórax. Inicialmente se observam opacidades heterogêneas, por vezes em vidro despolido (i.é., alteração em que os vasos ainda são visíveis por meio da opacidade, diferentemente da consolidação, que é mais densa e não permite a visualização dos vasos na região acometida), e infiltrado intersticial (Fig. 111.5A). Com a progressão do quadro, as opacidades se espalham e tornam-se homogêneas, inclusive com broncogramas aéreos. Em casos de SDRA de origem pulmonar, as consolidações podem ser menos homogêneas, tendo em vista o fato de a lesão primária ser direta (p. ex., na lesão por aspiração gástrica, o local mais comprometido em geral é o lobo inferior direito). Durante o acompanhamento, o paciente deve realizar radiografia de tórax diariamente, visando à análise da evolução e à identificação de complicações, como pneumotórax/pneumomediastino, sinais de hiperinsuflação e pneumonia associada ao uso de ventilação mecânica. A ocorrência de derrame pleural (sobretudo à direita ou bilateral), o aumento dos hilos pulmonares e a cardiomegalia sugerem edema pulmonar de origem cardiogênica, mas não são critérios definitivos, devendo ser interpretados com cautela, pois ocorrem doenças concomitantemente à SDRA que podem justificar esses achados.

A TC do tórax possibilitou novas interpretações no entendimento da SDRA.¹¹ Os estudos iniciais apontaram

que as alterações não são homogêneas, como foi preconizado. Na verdade, há um acometimento que predomina nas regiões pendentes (relacionados à gravidade), isto é, nas regiões dorsais, em que ocorrem densas consolidações homogêneas que participam pouco da troca gasosa (áreas de *shunt*). As regiões mais anteriores que são menos afetadas (normais ou com infiltrado em vidro despolido) podem estar hiperdistendidas, já que, pela maior complacência (em relação às áreas doentes), recebem a maior parte do volume de ar corrente. É nítido o componente gravitacional do pulmão doente e do mediastino sobre as áreas pendentes (Figura 111.5B). Com base na TC, há três zonas funcionais: zona doente não recrutável, doente recrutável (i. é., pode ser aberta com manobras ventilatórias) e de pulmão normal. Por meio da TC também é possível observar sinais de complicações relacionadas à doença e/ou à VM (pneumotórax, pneumonia). Com o desenvolvimento da SDRA, pode haver evolução para destruição da arquitetura do parênquima, cistos e sinais de fibrose pulmonar. A grande limitação da TC é a necessidade de transportar o paciente em estado crítico até o local do serviço de radiologia, já que a maioria dos centros de tratamento intensivo não dispõe de tomógrafo portátil.

A pletismografia de impedância é um novo método não invasivo e que não emite radiação ionizante.¹² É realizada com base na aplicação de corrente elétrica alternada com concomitante captação da impedância elétrica por 16 a 32 eletrodos distribuídos no tórax, sendo as imagens reconstruídas por meio de algoritmos matemáticos. Esse método possibilita a avaliação de alterações ventilatórias e perfusionais, inclusive em nível regional. A realização

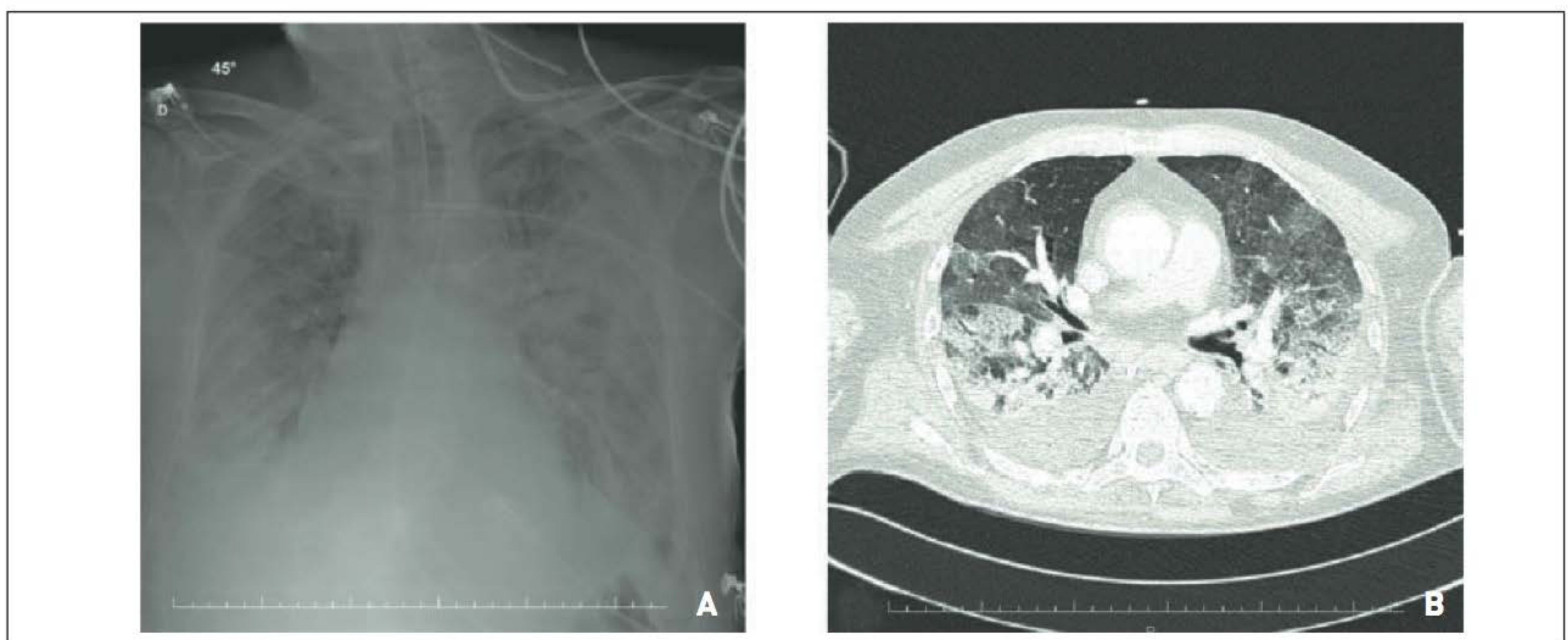


FIGURA 111.5

Exames de imagem de uma paciente com SDRA. (A) Raio X de tórax com opacidades pulmonares difusas. (B) Tomografia computadorizada de tórax com infiltrado pulmonar heterogêneo em vidro fosco e consolidações predominando em áreas pendentes.

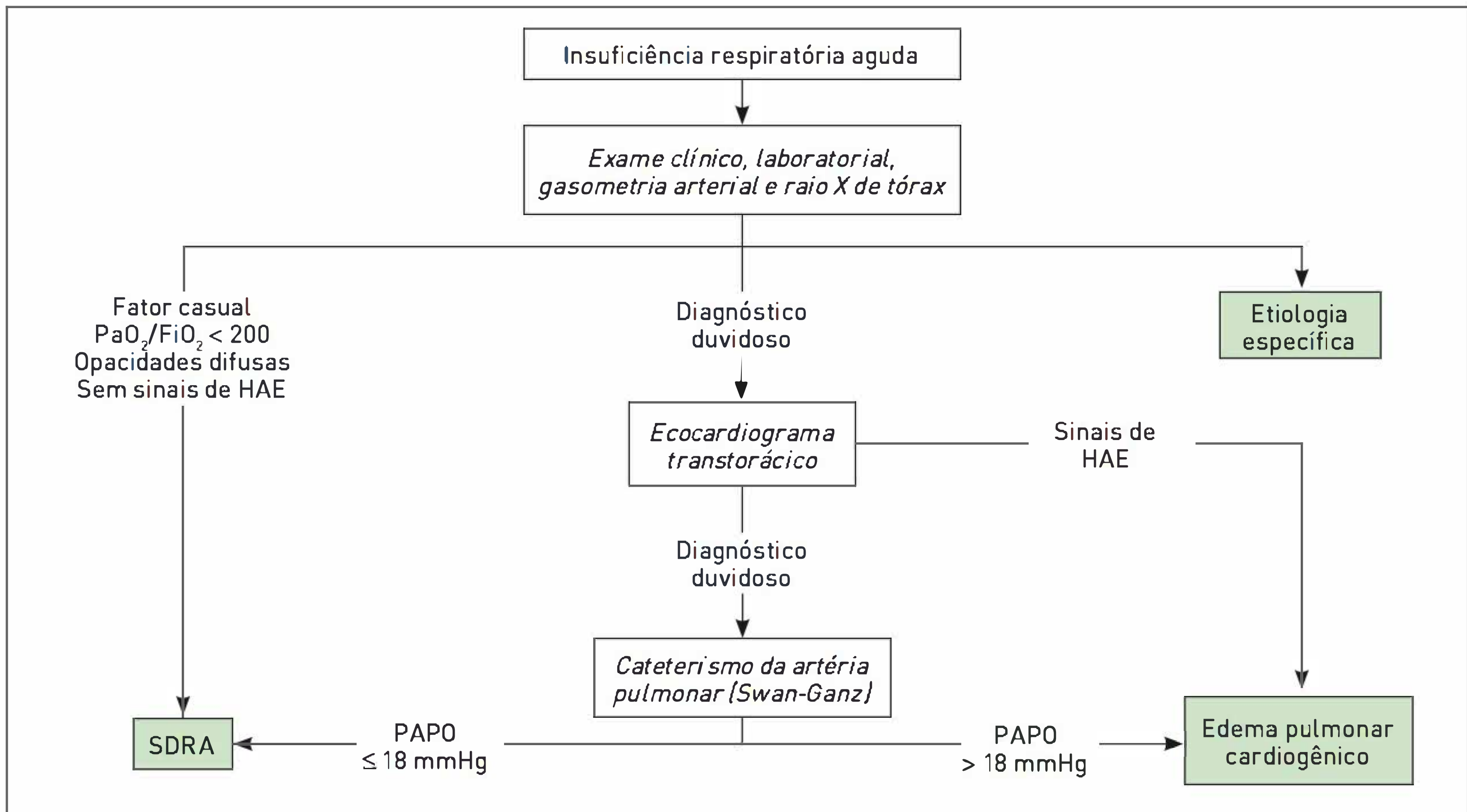


FIGURA 111.6

Algoritmo diagnóstico para insuficiência respiratória aguda. HAE, hipertensão arterial esquerda.

de estudos clínicos ainda é necessária para validar o seu uso na prática.

Na Figura 111.6, é proposto um algoritmo para diagnóstico de pacientes com insuficiência respiratória aguda.

TRATAMENTO

A terapia principal é o tratamento da causa básica e o suporte ventilatório.

Os objetivos do tratamento de pacientes com SDRA são os seguintes:

- Reverter o déficit de oxigenação tecidual;
- Minimizar os danos relacionados à terapia;
- Prevenir complicações e sequelas;
- Reduzir a mortalidade.

Medidas de suporte

Na maioria das vezes, os pacientes com SDRA apresentam SIRS. Nesse sentido, várias medidas são padrão de atendimento. A otimização do estado hemodinâmico precoce realizada por meio de metas (denominada *early go direct therapy*) evidenciou redução da taxa de mortalidade em pacientes com sepse grave.¹³ Após esse manejo inicial, a tendência

atual é manter uma estratégia mais restritiva de líquidos se não houver sinais de hipoperfusão tecidual (manter nível de ureia sérica menor do que 80 mg/dL), o que é associado a menos tempo de uso da VM.^{14,15} Recomenda-se o controle intensivo da glicemia para pacientes cirúrgicos e, com alvo moderado, para pacientes clínicos.^{16,17} A profilaxia do tromboembolismo venoso com heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular) é eficaz para reduzir sua incidência.¹⁸ A prevenção da hemorragia digestiva (seja por meio de dieta enteral ou farmacológica) minimiza a ocorrência de sangramento.¹⁹ A vigilância estrita da função renal por critérios clínicos e laboratoriais e a realização não tardia da terapia dialítica têm sido cada vez mais empregadas.²⁰ O suporte enteral precoce é outra recomendação vigente. O uso de dietas enterais com ácidos graxos ômega 3 (olho de peixe) apontaram melhora na oxigenação, redução do tempo em CTI e da mortalidade, embora ainda seja questionado o seu custo-efetividade.²¹

A causa básica mais comum dessa condição é a sepse. O uso precoce de antimicrobianos e o controle do foco são essenciais.²² O tratamento deve ser considerado urgência médica, uma vez que o retardo da terapia está associado ao aumento da mortalidade. A coleta de culturas permite o ajuste da terapia antimicrobiana (denominado *de-escalamento*), mas a obtenção dessas amostras não deve atrasar o início da administração dos medicamentos. O

manejo do foco infeccioso envolve drenagem percutânea e/ou cirúrgica, sendo necessária uma avaliação precoce da equipe cirúrgica e/ou do radiologista intervencionista. O uso da alfadrotrecogina (proteína C ativada) não é mais recomendada para tratamento de pacientes com sepse, pois não apresentou benefício, o que também ocorreu em estudos específicos para casos de SDRA.^{22,23}

Os pacientes em uso de VM necessitam de cuidados adicionais. A sedoanalgesia eficaz é muito importante para o conforto do paciente e para a adequada interação entre paciente e ventilador, melhorando a oxigenação e reduzindo a lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico. Nesse mesmo sentido, em pacientes com SDRA grave ($pO_2/FiO_2 \leq 150$), a administração precoce (nas primeiras 48 horas) de bloqueadores neuromusculares pode melhorar a sobrevida dos pacientes, sem aumento dos efeitos colaterais.²⁴ No caso desses pacientes em uso de VM, sobretudo aqueles em sedação profunda, deve-se lembrar a profilaxia das úlceras de decúbito e das lesões oculares. A pneumonia associada ao uso de VM é um evento comum e está relacionado à elevada morbimortalidade, sendo essencial a realização de medidas preventivas (p. ex., elevação do decúbito, higiene oral, cuidados com os circuitos do respirador, manutenção da pressão adequada do balonete do tubo endotraqueal, entre outras).²⁵

■ Ventilação mecânica

Com o uso de suporte ventilatório, objetiva-se proporcionar uma adequada troca gasosa e evitar a lesão pulmonar associada à VM (macrobarotrauma e toxicidade por oxigênio). Atualmente, a maioria dos pacientes ainda precisa de VM invasiva, isto é, com a colocação de uma prótese ventilatória (tubo endotraqueal). Uma metanálise recente de estudos muito heterogêneos observou que, em pacientes com SDRA, o uso da VM não invasiva causa uma falha de quase 50%, devendo ser utilizada com muita cautela.²⁶ A medida atual (denominada estratégia protetora) para atingir os objetivos é manter baixos volumes nas vias aéreas (e conseqüentemente menores pressões) o suficiente para permitir que as unidades alveolares permaneçam abertas para fornecer uma troca gasosa aceitável, sem áreas de hiperdistensão, a qual causa comprovadamente lesão pulmonar. Em casos de SDRA, há uma pequena parte do pulmão menos afetada que é responsável por manter a ventilação e a oxigenação durante o curso da doença. Para esse conceito, dá-se o nome de “pulmão de bebê” (*baby lung*), e os pacientes com esse preceito devem utilizar ventilação.²⁷

Vários aspectos do ajuste da VM são essenciais, como os que são apresentados a seguir.

Modo ventilatório. Apesar de a ventilação com volume controlado ser a modalidade habitual de VM para casos

de LPA/SDRA, tem-se utilizado a ventilação com pressão controlada de forma eficiente, sendo que também é considerada convencional.²⁸ Do ponto de vista fisiológico, não existem razões para se pressupor que a simples mudança de modo ventilatório (sem mudanças associadas de volume corrente, frequência, platô de pressão alveolar e PEEP) possa apresentar impacto no prognóstico dos pacientes. Entretanto, se for utilizado o volume controlado, deve-se preferir o uso de onda de fluxo decrescente, pois ela propicia melhor distribuição do ar inspirado, gerando menor pressão na via aérea. O Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica recomenda tanto o uso da ventilação com volume controlado quanto o de com pressão controlada para pacientes com LPA/SDRA (grau de recomendação D).²⁹ Na fase inicial da LPA/SDRA, sugere-se o uso de modos ventilatórios limitados em pressão, pois, nesse momento, a ventilação com pressão controlada em paciente adequadamente sedado pode proporcionar mais conforto e menos esforço respiratório.

Fração inspirada de oxigênio (FiO_2). Valores elevados de oferta de oxigênio podem aumentar o risco de atelectasia de absorção e de toxicidade por oxigênio (sobretudo, quando a FiO_2 for maior do que 60%). Entretanto, hipoxemia grave está associada à hipoxia tecidual e à hipertensão pulmonar pela vasoconstrição hipóxica. O objetivo da oxigenioterapia é manter a PaO_2 maior ou igual a 60 mmHg e/ou a SaO_2 maior ou igual a 88 a 90%. Obtendo esses objetivos, a FiO_2 deve ser mantida menor do que 60 a 70%, sempre que possível (grau de recomendação D).²⁹

Volumes correntes e pressões nas vias aéreas.

Experimentalmente foi comprovado que uma pressão transpulmonar que excede 35 cmH₂O ocasiona lesão pulmonar. Na prática, a pressão transpulmonar é medida pela pressão de platô, que é a pressão da via aérea medida no ventilador durante uma pausa inspiratória. Do ponto de vista clínico, metanálises que compararam estratégia protetora (pacientes que utilizam ventilação com volume corrente de 6 mL/kg de peso corporal previsto) e estratégia convencional (volume corrente de 12 mL/kg enquanto se mantém pressão de platô menor ou igual a 30 cmH₂O)³⁰ apontaram uma redução em média de 25% na mortalidade hospitalar de pacientes em uso de ventilação com baixos volumes correntes. Então, a utilização de altos volumes correntes (≥ 8 a 10 mL/kg), associados a altas pressões de platô (> 31 cmH₂O), deve ser evitada em pacientes com LPA/SDRA. Recomendam-se o uso de volume corrente baixo (≤ 6 mL/kg de peso corporal predito) e a manutenção da pressão de platô menor ou igual a 30 cmH₂O (grau de recomendação A).²⁹

Pressão positiva ao final da expiração (PEEP). Fisiologicamente, durante a ventilação normal,

mantém-se uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP). Uma das estratégias no ajuste da VM de pacientes com LPA/SDRA é elevar a PEEP, objetivando manter as unidades alveolares abertas para que participem das trocas gasosas, resultando no aumento da PaO_2 e na redução da lesão pulmonar associada à abertura e ao fechamento cíclicos (pelo estresse de cisalhamento) de unidades alveolares recrutáveis. A PEEP deve ser selecionada individualmente, pois ajustes aleatórios ou predeterminados que visem apenas à melhora da oxigenação, e não à redução da lesão pulmonar cíclica, não parecem reduzir a taxa de mortalidade dos pacientes com LPA/SDRA.^{30,31} Há indícios de que, em pacientes com pulmão altamente recrutável, a oferta de PEEPs elevadas poderia até aumentar o estiramento alveolar, sendo essencial estabelecer o valor adequado. O valor da PEEP utilizada deve ser 2 cmH_2O acima do ponto de inflexão inferior (Pflex) da curva de pressão-volume do sistema respiratório do paciente. Isso permite que, em média, as unidades alveolares mantenham-se abertas. O valor médio é de 10 a 15 cmH_2O . A PEEP deve ser sempre utilizada em pacientes com LPA/SDRA a fim de diminuir o potencial de lesão pulmonar associada ao uso de concentrações tóxicas de oxigênio inspirado e evitar o colapso pulmonar ao final da expiração. Na literatura, ainda se questiona quais valores de PEEP devem ser utilizados nesses pacientes (PEEP elevada vs. PEEP baixa) (grau de recomendação A).²⁹

Manobras de recrutamento. As manobras de recrutamento são frequentemente utilizadas no manejo à beira do leito de pacientes com LPA/SDRA, visando à melhora da oxigenação de forma aguda e cronicamente de homogeneização alveolar pulmonar. O princípio das manobras de recrutamento está relacionado ao diferente comportamento da alça inspiratória em relação à alça expiratória da curva de pressão-volume ventilatório, que são diferentes (denominada histerese e relacionada, em parte, à perda do surfactante). Observa-se que a pressão que deve ser aplicada para abrir os alvéolos é maior do que aquela para mantê-los abertos. Aplica-se um alto nível de pressão nas vias aéreas (durante pouco tempo ou por escalonamento progressivo) com o objetivo de abrir o maior número de unidades alveolares colapsadas. A forma típica de realizar recrutamento é utilizar pressão contínua na via aérea (modo CPAP, do inglês *continuous positive airway pressure*) de 30 a 50 cmH_2O por 30 segundos.³² Não há evidência para o uso de manobras de recrutamento alveolar com relação à redução de mortalidade nos pacientes com LPA/SDRA.³³ Porém, podem ser empregadas visando à melhora da oxigenação durante períodos de hipoxemia e de desconexão do respirador com perda do recrutamento alveolar pela oferta de elevados PEEPs (grau de recomendação B).²⁹ Tem-se utilizado a soma da PaO_2 e da PaCO_2 a fim de se

verificar a eficácia do tratamento, sendo maior do que 400 mmHg o alvo para recrutamento máximo.

A estratégia ventilatória denominada *open-lung approach* (uso combinado de volumes correntes baixos, pressão de platô limitada, manobras de recrutamento alveolar, manutenção de PEEPs elevadas) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$) tem sido realizada por muitos grupos em pacientes com LPA/SDRA. Entretanto, os dados publicados ainda não indicam de forma evidente que essa abordagem reduz o índice de mortalidade de pacientes com SDRA. Não existe indicação, até o momento, para o uso rotineiro do *open-lung approach* nos pacientes com LPA/SDRA. Porém, estudos mais extensos estão em andamento.

O desenvolvimento de hipercapnia é consequência das estratégias ventilatórias atuais indicadas para os pacientes com LPA/SDRA, as quais recomendam baixos volumes e baixas pressões. Portanto, a hipercapnia não é um objetivo primário, mas sim uma consequência da estratégia ventilatória utilizada.³³ Não havendo comprometimento hemodinâmico ou desenvolvimento de arritmias cardíacas, trata-se de uma hipercapnia permissiva.³⁴ Não se tem estabelecido limite superior para a PaCO_2 , existindo algumas recomendações não validadas de manter o pH maior do que 7,20 a 7,25. O uso da hipercapnia é limitado em pacientes com acidose metabólica preexistente e é contraindicado naqueles com hipertensão intracraniana, bem como nos casos de insuficiência coronariana aguda e arritmias cardíacas agudas. Os pacientes com hipercapnia muito grave podem apresentar os níveis de PaCO_2 pela insuflação traqueal de gases ("lavagem" do gás carbônico), porém com risco de aumento da pressão na via aérea. A hipercapnia permissiva pode ser tolerada em pacientes com LPA/SDRA, se esta for necessária para diminuir a pressão de platô e o volume corrente (grau de recomendação A).²⁹

Métodos alternativos de suporte ventilatório.

Há três métodos principais de suporte ventilatório não convencional, que são a VM em posição prona, a VM de alta frequência e a ventilação parcial líquida.

Posição prona. Considerando que as unidades alveolares colapsadas ocorrem principalmente nas porções pendentes dos pulmões, a posição em decúbito do paciente é relevante. A perfusão ocorre também de forma gravitacional (i. é., predomina nas porções dorsais), embora haja evidência de que o número de unidades alveolares seja heterogêneo. Como as áreas não ventiladas (colapsadas) recebem mais perfusão, há um efeito *shunt* (i. é., ocorre perfusão, mas não ventilação, não havendo troca gasosa). No momento em que se muda a posição em decúbito do paciente (decúbito dorsal para decúbito ventral), a perfusão continua predominando nas porções posteriores, que, nesse momento, estão abertas. Com o tempo, o colapso

dos alvéolos vai se modificando das porções anteriores para as posteriores. A maioria dos pacientes com LPA/SDRA, ao utilizar a posição prona, apresenta melhora da oxigenação, que pode, em alguns casos, persistir após o retorno à posição supina, mas sem modificação nas taxas de mortalidade. Pode ocorrer, porém, mais incidências de úlceras de pressão e de complicações relacionadas ao tubo endotraqueal nos pacientes submetidos à posição prona.³⁵ Então, essa estratégia deve ser considerada para pacientes que necessitam de altos valores de PEEP e FiO_2 para manter adequada SaO_2 (p. ex., necessidade de PEEP > 10 cmH_2O a uma $\text{FiO}_2 \geq 60\%$ para manter $\text{SaO}_2 \geq 90\%$) ou pacientes com LPA/SDRA grave (complacência estática do sistema respiratório < 40 $\text{mL/cmH}_2\text{O}$), a menos que o paciente apresente alto risco de consequências adversas da mudança postural ou esteja melhorando rapidamente (grau de recomendação A).²⁹

Ventilação de alta frequência. O uso desse tipo de ventilação objetiva melhorar a oxigenação e proporcionar uma ventilação com estratégia protetora. É realizada por meio de equipamentos específicos, com frequência respiratória podendo atingir 150 ventilações por minuto. A aplicação da ventilação de alta frequência pode permitir a mesma troca gasosa (oxigenação), promovendo menos lesão à microestrutura pulmonar. Essa proteção seria obtida pelas menores pressões observadas nas vias aéreas secundárias aos baixos volumes correntes utilizados. Ainda há, no entanto, poucas evidências.³⁶ No momento, não há justificativa para o uso rotineiro de ventilação de alta frequência (oscilatória) em pacientes adultos com LPA/SDRA (grau de recomendação A).²⁹

Ventilação parcial líquida. Durante a ventilação parcial líquida, os pulmões são preenchidos até a capacidade residual funcional com perfluorocarbono, um líquido que é duas vezes mais denso do que a água e que permite a livre difusão de oxigênio e gás carbônico. Os resultados dessa técnica ainda são questionados. Há melhora na progressão da lesão pulmonar, porém sem impacto na oxigenação, no tempo de uso da ventilação mecânica e na mortalidade hospitalar.³⁷ Também não há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de ventilação parcial líquida em pacientes adultos com LPA/SDRA (grau de recomendação B).²⁹

■ Tratamento farmacológico

Corticoides. A SDRA é caracteristicamente uma doença inflamatória, justificando, do ponto de vista fisiopatológico, o uso de corticoides. Os resultados contraditórios em alguns estudos são provavelmente relacionados às doses e ao tempo de início e término da corticoterapia. Foram

observadas redução da taxa de mortalidade, do período de uso de VM, do tempo de internação em CTI, melhora da oxigenação e menos ocorrências de desenvolvimento de disfunção de múltiplos órgãos nos pacientes que realizaram corticoterapia, não havendo maior número de complicações (infecções e polineuromiopia) nestes.³⁸ O esquema recomendado geralmente é metilprednisolona em dose que não excede 1 mg/kg/dia , iniciada nas primeiras 72 horas em pacientes com SDRA grave ou progressiva, mantida durante 14 dias, seguida de lenta redução da dose. O uso profilático de corticoide para pacientes que apresentam alto risco de desenvolvimento de LPA/SDRA não está indicado, pois aumenta o risco de ocorrência de SDRA.³⁹ A utilização de doses baixas a moderadas de corticosteroides para pacientes com LPA/SDRA é recomendada (grau de recomendação A). Obviamente, pacientes com SDRA causada por doenças responsivas ao corticoide (p. ex., pneumonia eosinofílica aguda, pneumonite intersticial aguda idiopática) devem utilizá-los nos regimes específicos para a doença.

Óxido nítrico inalatório. O óxido nítrico é um vasodilatador endógeno. Quando utilizado por via inalatória até 20 ppm, proporciona redução da resistência vascular pulmonar. Até 60% dos pacientes respondem ao óxido nítrico utilizado por, no mínimo, 24 horas, porém de forma transitória (48 horas). O seu uso resulta em transitória melhora da oxigenação, porém sem redução da taxa de mortalidade e possível aumento no risco de dano ao paciente devido ao desenvolvimento de insuficiência renal aguda.⁴⁰ Pode-se utilizar, então, óxido nítrico inalatório como um tratamento de resgate em casos de hipoxemia grave não responsiva às medidas convencionais (grau de recomendação A).²⁹

Prostaciclina inalatória. Objetiva-se, com o uso da prostaciclina inalatória, melhorar a oxigenação dos pacientes. Não se observou redução da mortalidade, nem mais ocorrências de eventos adversos maiores (sangramento ou disfunção orgânica).⁴¹ Não há evidência atual para indicar ou contraindicar o uso rotineiro de prostaciclina inalatória no tratamento de pacientes com LPA/SDRA.

Surfactante. O surfactante é um complexo lipoproteico produzido pelos pneumócitos tipo II que diminui a tensão superficial dos alvéolos e, assim, aumenta a complacência pulmonar. Em casos de SDRA/LPA, há redução quantitativa e qualitativa do surfactante endógeno. Ambas as formas naturais e sintéticas, por via inalatória (administração do líquido pelo tubo endotraqueal), já foram testadas. Os estudos não apontaram diferenças no índice de mortalidade dos pacientes, e houve piora imediata, seguida de melhora transitória das trocas gasosas, que em geral dura apenas de 12 a 24 horas.⁴² Não

há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de surfactante em pacientes adultos com LPA/SDRA (grau de recomendação A).²⁹

■ Outras terapias

Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e remoção extracorpórea de CO₂. O objetivo da ECMO é melhorar a oxigenação dos pacientes e remover o CO₂. Os pacientes com hipoxemia refratária podem ser tratados com ECMO na tentativa de manter a oferta de oxigênio sistêmico e permitir a redução das pressões nas vias aéreas e da fração inspirada de oxigênio.⁴³ Essa técnica de suporte extracorpóreo possibilita a proteção pulmonar por meio da ventilação com pressão positiva em baixa frequência associada à remoção extracorpórea de CO₂. Não há, no momento, justificativa para o uso rotineiro de oxigenação por membrana extracorpórea ou de remoção extracorpórea de CO₂ em pacientes adultos com LPA/SDRA, podendo ser recomendada como adjuvante do suporte ventilatório convencional para pacientes com hipoxemia ou hipercapnia refratária (grau de recomendação B).²⁹

Terapias experimentais. A partir de estudos sobre a LPA/SDRA, foram realizadas diversas publicações na

área de terapia intensiva. Estratégias ventilatórias – como VM guiada por pressão esofágica, ventilação por oscilação de alta frequência – e uso de fármacos – como agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos, antioxidantes, agentes imunomoduladores, inibidores da HMG-CoA redutase, captopril, roglitazona, sildenafil e inciclinidina – até o momento não têm evidenciado melhora da mortalidade nos pacientes com LPA/SDRA e precisam ser mais estudados para que se verifique sua eficácia.⁴⁴⁻⁴⁶

■ Estratégia de tratamento

Todos os pacientes com SDRA/LPA devem utilizar VM em modo volume ou pressão controlada com volume corrente de 6 mL/kg de peso previsto e PEEP entre 10 a 15 cmH₂O. Deve-se, após ressuscitação inicial, manter o paciente “seco”, utilizar bloqueadores neuromusculares precocemente e por período limitado, prescrever o uso de corticoide nas primeiras 72 horas, se o quadro for grave ou progressivo, e dieta enteral com fórmulas de alta concentração de ômega 3. Nos casos de hipoxemia refratária, as seguintes intervenções podem ser utilizadas: troca para modo de pressão para volume controlado ou vice-versa, manobras de recrutamento alveolar, posição prona, óxido nítrico inalatório, prostaciclina inalatória e oxigenação por membrana extracorpórea (Fig. 111.7).⁴⁷

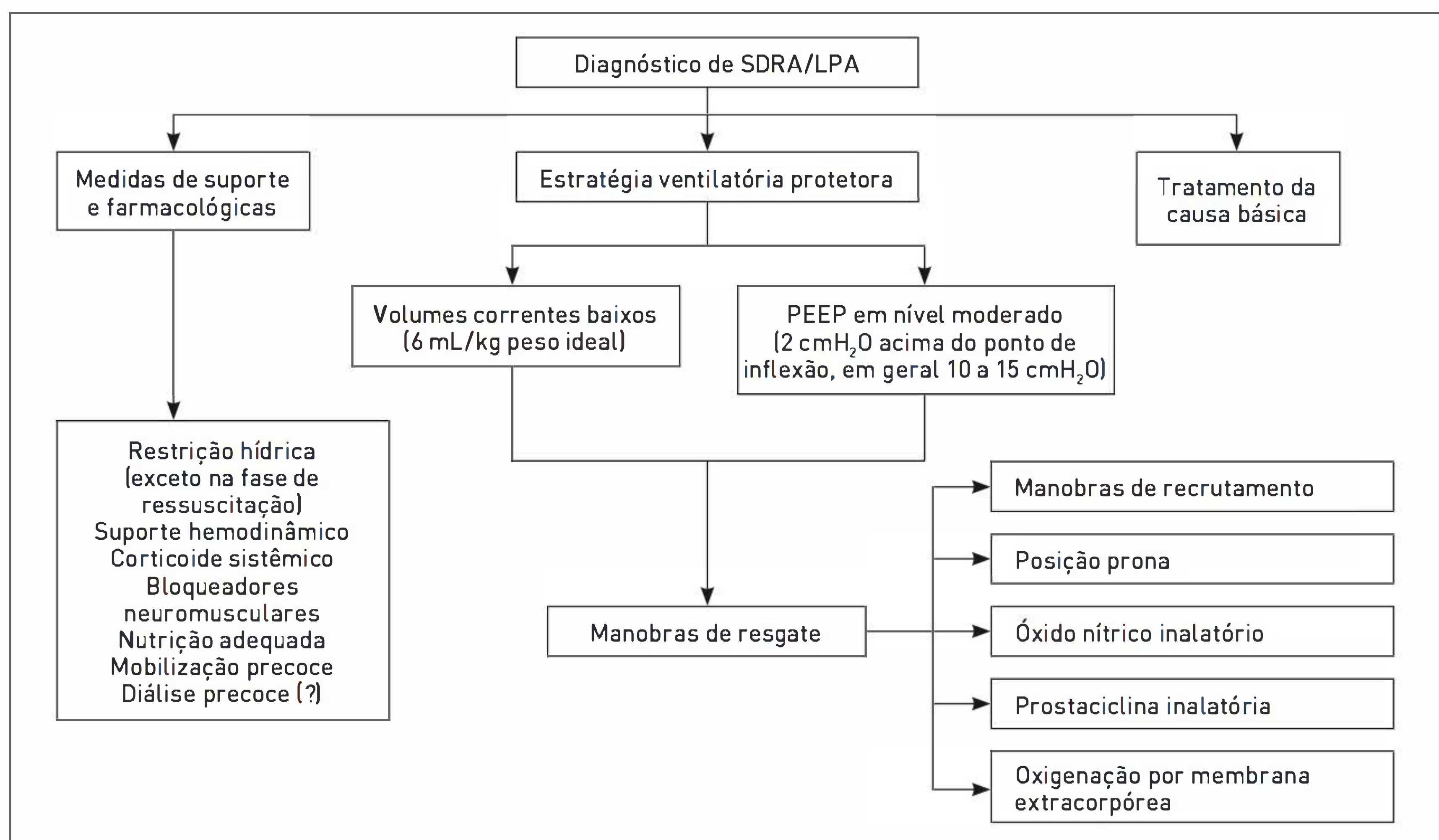


FIGURA 111.7

Algoritmo de tratamento da SDRA.

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade de pacientes com SDRA é alta, estimada entre 34 e 60%.⁴⁷ Os pacientes que sobrevivem permanecem por bastante tempo na UTI e apresentam significativas limitações funcionais logo após a alta. Já foram observadas perda da atividade muscular e redução da qualidade de vida. Os sobreviventes da LPA/SDRA apresentam polineuromiopia significativa em 34% dos casos após dois meses e diagnóstico de depressão (16% e 23%) e de ansiedade (24% e 23%) no primeiro e no segundo ano após a alta, respectivamente.^{48,49}

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresenta diagnóstico de pancreatite biliar aguda. Os escores clínico de Ranson e tomográfico de Baltazar indicam pancreatite aguda grave. Do ponto de vista respiratório, o caso refere-se a um típico diagnóstico de SDRA de origem extrapulmonar (pancreatite aguda grave). Embora seja um quadro grave, indica-se conduta adequada para a paciente, tendo esta apresentado evolução favorável.

REFERÊNCIAS

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
3. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1849-61.
4. Blank R, Napolitano LM. Epidemiology of ARDS and ALI. *Crit Care Clin*. 2011;27(3):439-58.
5. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):59-66.
6. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553-64.
7. Suratt BT, Parsons PE. Mechanisms of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2006;27(4):579-89.
8. Peñuelas O, Aramburu JA, Frutos-Vivar F, Esteban A. Pathology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a clinical-pathological correlation. *Clin Chest Med*. 2006;27(4):571-8;
9. Vadász I, Sznajder JJ. Update in Acute Lung Injury and Critical Care 2010. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1147-52.
10. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):440-5.
11. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2006;27(4):559-70.
12. Lundin S, Stenqvist O. Electrical impedance tomography: potentials and pitfalls. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):35-41.
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
15. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH; NIH NHLBI ARDS Network. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*. 2009;24(1):35-46.
16. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-7.
17. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2540-6.
18. Spyropoulos AC. Risk assessment of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):419-25.
19. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38:2222-8.
20. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):1980-90.
21. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(9):521-9.
22. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
23. Liu KD, Levitt J, Zhuo H, Kallet RH, Brady S, Steingrub J, et al. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(6):618-23.
24. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loun-dou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
25. Blot S, Rello J, Vogelaers D. What is new in the prevention of ventilator-associated pneumonia? *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(3):155-9.
26. Agarwal R, Aggarwal RA, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care*. 2010;55(12):1653-60.

27. Gattinoni L, Caironi P, Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):69-76.
28. Esteban A, Alía I, Gordo F, de Pablo R, Suarez J, González G, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest*. 2000;117(6):1690-6.
29. Amato MBP, Carvalho CRR, Vieira S, Isola A, Rotman V, Moock M, et al. Ventilação mecânica na Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). *J Bras Pneumol*. 2007;33(Supl 2):S 119-S 127.
30. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009;151(8):566-76.
31. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73.
32. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, Smirneos L, Bradley SJ, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006667.
33. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
34. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1458-66.
35. Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2009;24(1):89-100.
36. Siau C, Stewart TE. Current role of high frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 2008; 29:265-75.
37. Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
38. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1594-603.
39. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7651):1006-9.
40. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD002787.
41. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD007733.
42. Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, Findlay GP, Rouby JJ, Holzapfel L, et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):989-94.
43. Pesenti A, Zanella A, Patroniti N. Extracorporeal gas exchange. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(1):52-8.
44. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2095-104.
45. Vadász I, Sznajder JJ. Update in acute lung injury and critical care 2010. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1147-52.
46. Bosma KJ, Taneja R, Lewis JF. Pharmacotherapy for prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome: current and experimental approaches. *Drugs*. 2010;70(10):1255-82.
47. Marik PE. Handbook of evidence-based critica care. 2nd ed. New York: Springer; 2010.
48. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93.
49. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):63-8.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Hopkins RO, Key CW, Suchyta MR, Weaver LK, Orme JF Jr. Risk factors for depression and anxiety in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(2):147-55.
- Kacmarek RM, Kallet RH. Should recruitment maneuvers be used in the management of ALI and ARDS? *Respir Care*. 2007;52(5):622-31.

Tabagismo

Denise Rossato Silva

Marli Maria Knorst

Kátia Rutter Jensen

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 40 anos, tabagista desde os 20 anos, fumante de cerca de um maço por dia, relata três tentativas prévias para parar de fumar sozinho sem sucesso. Afirma ter voltado a fumar devido aos sintomas apresentados na última tentativa de cessação, como irritabilidade, ansiedade, agressividade e impaciência. No momento, refere muita motivação para cessar o hábito, visto que seu irmão faleceu recentemente de câncer de pulmão. Relata que fuma o primeiro cigarro imediatamente após acordar e que, com frequência, acorda no meio da noite para fumar. O paciente diz que fuma mais pela manhã, o primeiro cigarro do dia causa muita satisfação, tem dificuldade de ficar sem fumar em lugares proibidos e fuma mesmo doente. O exame físico é normal, exceto pelo cheiro de cigarro e pela coloração amarelada da unha do dedo indicador da mão direita. O paciente comparece à consulta procurando ajuda para cessar o tabagismo.

DEFINIÇÃO

O tabagismo é um comportamento complexo influenciado por diversos fatores, como ambientais, hábitos pessoais, condicionamentos psicossociais e ações biológicas da nicotina. Somente em 1988 o Ministério da Saúde americano declarou o tabagismo como uma forma de dependência.

EPIDEMIOLOGIA

A nicotina é o principal componente psicoativo do tabaco e o responsável pelo seu alto grau de dependência. Estima-se que 75% dos adolescentes experimentem o cigarro e cerca de 20 a 30% tornem-se dependentes.^{1,2}

O tabagismo é a principal causa evitável de morbidade e morte prematura no mundo. É o principal fator associado à diminuição da expectativa de vida entre ricos e pobres. Entre os homens, o tabagismo é responsável por mais de metade do risco de morte prematura. Atualmente, 5 milhões de pessoas morrem no mundo em consequência das doenças causadas pelo cigarro. Tem-se observado uma

lenta redução da prevalência de tabagismo em homens e um aumento em mulheres e adolescentes.^{1,2}

Diversas doenças são causadas pelo tabagismo, incluindo cânceres, doenças respiratórias, cardiovasculares, úlceras gástricas e duodenais, disfunção erétil, infertilidade, osteoporose, catarata, degeneração macular relacionada à idade e periodontite. Mulheres que fumam durante a gravidez apresentam um risco significativamente maior de aborto espontâneo e de nascimento de bebês com baixo peso.^{1,2}

O tabagismo passivo pode agravar sintomas respiratórios e desencadear crise asmática e, a longo prazo, elevar o risco de câncer de pulmão, doenças respiratórias (especialmente asma), doenças cardíacas e acidente vascular cerebral.^{1,2}

Apesar das drásticas consequências do consumo de tabaco, o sistema de saúde e os médicos muitas vezes negligenciam-nos. Já se sabe que até mesmo pequenas intervenções podem ser eficazes para abandono do hábito de fumar, mas a muitos médicos falta conhecimento sobre um modo de identificar fumantes rápida e facilmente, e sobre os tratamentos eficazes e disponíveis e sua realização.^{1,2}

Qual é a composição química do cigarro?

O tabaco contém uma mistura complexa de componentes químicos: hidrocarbonetos, fenóis, ácidos graxos, isoprenos, ésteres e minerais inorgânicos. A fumaça do cigarro é uma mistura heterogênea de gases, vapores e partículas líquidas. A fumaça é separada em fase particulada e fase gasosa. O alcatrão contém toda a fase particulada da fumaça, bem como os componentes condensáveis da fase gasosa. Cerca de 5 mil componentes foram identificados nas fases gasosa e particulada da fumaça.^{1,2}

SINAIS E SINTOMAS

O consumo inicial irregular em geral não acarreta sintomas de abstinência, porém, com a continuidade do uso, a nicotina causa uma sensação de prazer. Os principais motivos que levam a esse uso continuado incluem tentativa de escape de sintomas de abstinência, mudanças no sistema nervoso central (SNC), desencadeando reforço positivo (ou seja, prazer com o uso), e a crença de que o consumo da droga produz outros efeitos como, por exemplo, relaxar.^{1,2}

Os fenômenos envolvidos na adição tabágica são complexos e envolvem vários neurotransmissores. A nicotina age principalmente em receptores anticolinérgicos, distribuídos em todo o SNC. Sua administração continuada eleva a densidade desses receptores em até 300%. Algumas regiões envolvidas são a área ventral tegumentar, os neurônios dopaminérgicos e suas conexões com o núcleo *accumbens* e o córtex pré-frontal. Nessas áreas, causa uma liberação de vários neurotransmissores, como dopamina, norepinefrina, acetilcolina, vasopressina, serotonina, betaendorfina, glutamato e GABA, que geram os efeitos compensatórios da nicotina (Tab. 112.1).^{1,2}

DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos da dependência de nicotina foram estabelecidos pelo DSM-IV e CID-10 (Quadro 112.1).^{1,2}

A medida quantitativa mais utilizada para avaliar o grau de dependência de nicotina é o teste de Fagerström (Quadro 112.2). Quanto maior o escore obtido, maior é o grau de dependência, sendo os fumantes com escore maior ou igual a sete os mais dependentes. Os métodos biológicos para avaliar o grau de dependência são mais objetivos. A medida da cotinina plasmática, salivar ou urinária possibilita saber o grau de consumo e está associada

TABELA 112.1 Neurotransmissores liberados por ação da nicotina e seus efeitos compensatórios

Neurotransmissor	Efeitos
Dopamina	Prazer, diminuição do apetite, adição
Norepinefrina	Diminuição do apetite, estado de alerta
Acetilcolina	Melhora da cognição, estado de alerta
Vasopressina	Melhora da memória
Serotonina	Modulação do humor, diminuição do apetite, alívio da síndrome de abstinência
Betaendorfina	Redução da ansiedade e da tensão
Glutamato	Melhora da memória
GABA	Redução da ansiedade e da tensão

GABA, ácido gama-aminobutírico.

QUADRO 112.1 Critérios diagnósticos da dependência de nicotina

DSM-IV

- Consumo diário durante semanas
- Apresentação dos seguintes sintomas após interrupção: depressão, insônia, irritabilidade, ansiedade, diminuição da frequência cardíaca, aumento de apetite ou peso
- Os sintomas do item anterior provocam mal-estar clinicamente significativo
- Os sintomas não ocorrem devido a outra doença clínica ou mental

CID-10 – Três ou mais das manifestações a seguir:

- Forte desejo ou compulsão para consumir a droga
- Dificuldade de controlar seu início, término e níveis de consumo
- Sintomas de abstinência com a cessação e necessidade de consumir a droga para cessar esses sintomas
- Tolerância ou necessidade de doses crescentes da substância
- Abandono de prazeres ou interesses alternativos ou aumento do tempo gasto para obter, consumir ou se recuperar dos efeitos da substância
- Persistência do uso apesar de evidências de efeitos nocivos

de forma significativa ao resultado do teste de Fagerström. Entretanto, esse teste é pouco disponível, devido ao seu custo elevado e à necessidade de equipamento especial. A medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado por meio do monóxímetro proporciona avaliação do grau de intoxicação nas últimas horas, mas apresenta menos acurácia do que a cotinina, embora seja um exame mais barato.^{1,2}

QUADRO 112.2 Teste de Fagerström

- 1 Após quanto tempo depois de acordar você fuma o seu primeiro cigarro?
Após 60 minutos: 0 ponto
Entre 31 e 60 minutos: 1 ponto
Entre 6 e 30 minutos: 2 pontos
Nos primeiros 5 minutos: 3 pontos
- 2 Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como igrejas, local de trabalho, cinemas, *shoppings*, etc.?
Não: 0 ponto/Sim: 1 ponto
- 3 Qual é o cigarro mais difícil de largar ou de não fumar?
Qualquer um: 0 ponto/O primeiro da manhã: 1 ponto
- 4 Quantos cigarros você fuma por dia?
Menos de 10: 0 ponto
Entre 11 e 20: 1 ponto
Entre 21 e 30: 2 pontos
Mais de 30: 3 pontos
- 5 Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que no resto do dia?
Não: 0 ponto/Sim: 1 ponto
- 6 Você fuma mesmo estando doente a ponto de ficar acamado a maior parte do dia?
Não: 0 ponto/Sim: 1 ponto

TRATAMENTO

Abordagem cognitivo-comportamental do fumante

O tabagismo é uma doença crônica. Todo médico deve saber sobre a história de tabagismo de seus pacientes, aconselhá-los e estimulá-los a abandonar o tabagismo. A forma de abordagem deve ser individualizada e varia de acordo com a fase em que o paciente está no processo de cessação (Prochaska e DiClemente):¹⁻⁷

Pré-contemplação: o fumante nega a intenção de parar de fumar nos próximos seis meses.

Contemplação: o paciente diz que gostaria de estar sem fumar nos próximos seis meses.

Preparação para ação: o fumante passa a tomar atitudes para parar de fumar.

Ação: período no qual o fumante entra em abstinência.

Manutenção: processo de adaptação comportamental, mudança nos hábitos de vida, no qual o paciente mantém a abstinência tabágica.

Recaída: o paciente em abstinência volta a fumar.

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) pode ser realizada individualmente ou em grupo. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda, nas instituições públicas, a utilização de TCC em grupo de 10 a 12 pacientes, com utilização simultânea de medicamentos para controlar os

sintomas de abstinência quando necessário. São previstos quatro encontros semanais, dois encontros quinzenais e, uma vez que o paciente consiga ficar sem fumar, uma reunião mensal de manutenção ao longo de um ano. Paralelamente, a equipe de saúde efetua o acompanhamento (médico, enfermeiro e, quando necessário, psicólogo, psiquiatra, nutricionista, etc.). Deve-se estimular o apoio social como parte do tratamento.

A abordagem básica constitui-se em 5 etapas: perguntar, avaliar, aconselhar, preparar e acompanhar.¹⁻⁷

Perguntar. O médico deve incluir, na anamnese, a investigação sobre o tabagismo, quantificando o índice tabágico, tempo até o primeiro cigarro do dia, motivação para cessar o hábito, tentativas prévias e convívio com fumantes. O índice tabágico em maços-ano possibilita uma estimativa da carga tabágica total e é calculado multiplicando-se o número de maços fumados ao dia (cada maço contém 20 cigarros) pelo número de anos que o indivíduo fumou.

Avaliar. Demonstrar interesse pela situação tabágica do paciente, registrando-a no prontuário e avaliando o grau de dependência da nicotina, bem como causas de insucesso nas tentativas prévias.

Aconselhar. Aconselhar todo fumante a parar de fumar, alertando-o sobre os sinais e os sintomas da síndrome de abstinência.

Preparar. Estimular o fumante a marcar uma data para parar de fumar e elaborar um plano de ação com estratégias para resistir à fissura. Familiares e amigos do fumante devem ser estimulados a ajudá-lo. Pode-se decidir pela parada abrupta ou pela parada gradual, por redução do número de cigarros ou por adiamento do primeiro cigarro do dia. A parada abrupta, com controle medicamentoso dos sintomas de abstinência quando indicado, parece apresentar melhores resultados.

Acompanhar. Avaliar as dificuldades do ex-fumante. Deve-se estimulá-lo a falar sobre os benefícios da cessação. Lapsos (tragadas esporádicas) podem ocorrer e estão associados a recaída. Esta deve ser aceita sem críticas, tentando-se identificar os fatores relacionados. O paciente deve ser estimulado a fazer novas tentativas.

Promovendo a motivação para parar de fumar

Os pacientes podem não estar dispostos a tentar parar de fumar por diversas razões. Entre elas estão a falta de informação sobre os efeitos nocivos do tabaco, a não percepção de como esses efeitos são relevantes para sua

saúde pessoal, a falta de recursos financeiros para o tratamento medicamentoso e o receio ou a desmotivação por fracassos em tentativas prévias. O paciente pode, no entanto, responder a uma intervenção motivacional que proporciona uma oportunidade para o clínico educá-lo e tranquilizá-lo por meio dos cinco Rs seguintes: relevância, riscos, recompensas, bloqueios (*roadblocks*) e repetição, sendo mais provável a eficácia quando o clínico é empático e promove a autonomia do paciente, evita argumentos e apoia sua autoeficácia.¹⁻⁷

Relevância. Incentivar o paciente a refletir sobre por que parar de fumar é pessoalmente relevante, sendo o mais específico possível. Há mais impacto quando é envolvida uma situação familiar ou social.¹⁻⁷

Riscos. O clínico deve pedir ao paciente para identificar potenciais consequências negativas do uso do tabaco, pode sugerir e destacar as que parecem ser as mais relevantes para o doente, devendo enfatizar que cigarros de baixo teor de alcatrão ou nicotina ou a utilização de outras formas de tabaco (p. ex., charutos e cachimbos) não eliminam esses riscos. Alguns exemplos de riscos são:

- Riscos agudos: falta de ar, exacerbação da asma, danos à gravidez, impotência, infertilidade, aumento de monóxido de carbono.
- Riscos a longo prazo: ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais, câncer de pulmão e outros (laringe, cavidade oral, faringe, esôfago, pâncreas, rins, bexiga e útero), doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema e bronquite crônica) e fibrose pulmonar.
- Riscos para terceiros: risco aumentado de câncer de pulmão e doenças cardíacas para o cônjuge, maior número de crianças fumantes no futuro, aumento do risco de baixo peso ao nascer.¹⁻⁷

Recompensas. Pedir ao paciente para identificar potenciais benefícios de parar de fumar, sugerindo e destacando os que parecem ser mais relevantes. Alguns exemplos de recompensas são melhora da saúde, do sabor dos alimentos, do olfato; economia de dinheiro; bem-estar; ausência do cheiro do cigarro em roupas, carro e nele mesmo; não se preocupar em expor outras pessoas ao fumo.¹⁻⁷

Bloqueios (*roadblocks*). O médico deve pedir ao paciente para identificar barreiras ou obstáculos para parar de fumar e valorizar os elementos do tratamento (ou seja, a resolução de problemas, farmacoterapia) que podem auxiliar. Algumas barreiras podem incluir sintomas de privação, medo do fracasso, ganho de peso, falta de apoio, depressão, prazer do tabaco.¹⁻⁷

Repetição. Deve-se repetir a intervenção motivacional a cada momento em que o paciente pareça estar desmotivado durante as visitas ou nas recaídas.¹⁻⁷

■ Tratamento medicamentoso

Não sendo suficiente somente a abordagem cognitivo-comportamental e principalmente depois de identificado um grau elevado de dependência de nicotina ou sintomas de abstinência em uma tentativa de cessação prévia, recomenda-se a associação de terapia farmacológica, se não houver contraindicação ao uso de medicamentos. As principais indicações são consumo de mais de 10 cigarros/dia; consumo menor, havendo, porém, sintomas de abstinência significativos; consumo do primeiro cigarro do dia antes de 30 minutos após acordar; teste de Fagerström com resultado maior do que 5; insucesso com abordagem comportamental isolada. Antes de prescrever os medicamentos para controle dos sintomas de abstinência, é necessário identificar as preferências do paciente e as potenciais contraindicações para sua utilização. O tratamento medicamentoso tem duração de 8 a 12 semanas.¹⁻⁷

Terapia de reposição de nicotina

A terapia de reposição de nicotina (TRN) auxilia a diminuir a fissura e os sintomas de abstinência, apresentando eficácia em cerca de 30% dos casos. Deve-se iniciar a terapia concomitantemente à cessação do tabagismo. No Brasil, estão disponíveis apresentações de nicotina, como goma de mascar, pastilhas e adesivo cutâneo. Os adesivos apresentam liberação mais lenta, mantendo níveis séricos constantes e devendo ser trocados a cada 24 horas. As doses de apresentação são de 21, 14 e 7 mg, sendo 21 mg a dose máxima diária recomendada, seguida por redução gradual a cada três ou quatro semanas. O uso desses adesivos pode ser complementado com o de dispositivos de liberação rápida para o controle da fissura, como a goma ou as pastilhas, e, em geral, esses dispositivos são bem aceitos pelos pacientes. Podem causar náuseas, taquicardia, alterações irritativas cutâneas e insônia.¹⁻⁷

As gomas e as pastilhas contêm 2 ou 4 mg de nicotina, e recomenda-se utilizar uma a cada uma ou duas horas, não ultrapassando 20 por dia. Cada goma ou tablete deve ser mascado ou mastigado intermitentemente durante 30 minutos. A absorção ocorre principalmente pela mucosa oral, por isso é importante deixar a goma ou a pastilha parada entre a bochecha e a gengiva. São contraindicadas para pacientes com próteses e doenças periodontais, e os principais efeitos adversos são náuseas, diarreia e salivagem excessiva.¹⁻⁷

Bupropiona

O mecanismo de ação da bupropiona é decorrente em parte do bloqueio da recaptação de dopamina, norae-

pinefrina e serotonina. Em geral é bem tolerada, podendo causar insônia, cefaleia, boca seca, diminuição de reflexos e ansiedade e aumento do risco de crise convulsiva em paciente com história prévia. O índice de abstinência sustentada varia entre 24 e 60% em diversos estudos.¹⁻⁷

A dose recomendada é de 150 mg ao dia, durante três dias, seguida por 150 mg, duas vezes ao dia (8 h e 16 h), por 7 a 12 semanas, podendo ser estendida por até seis meses se necessário. A segunda dose diária deve ser administrada o mais distante possível do horário de dormir para minimizar o risco de insônia. O dia da cessação é o sétimo após o início do tratamento.¹⁻⁷

Vareniclina

A vareniclina é a droga mais recente liberada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2006 para o tratamento do tabagismo. Ela age como agonista parcial do receptor nicotínico, diminuindo a necessidade de consumo da nicotina. Além disso, diminui sintomas de abstinência e o efeito de recompensa. Deve ser utilizada com cautela nos pacientes com algum grau de insuficiência renal, visto que é quase totalmente eliminada pelos rins. Estudos têm observado que esse medicamento é mais eficaz do que a bupropiona ou a reposição de nicotina realizada isoladamente.⁸

Deve-se iniciar o tratamento uma semana antes da data marcada para a cessação, administrando 0,5 mg, uma vez ao dia, nos três primeiros dias, duas vezes ao dia, do quarto ao sétimo dia, e 1 mg, duas vezes ao dia, após o oitavo dia, sempre após as refeições e durante 12 semanas, podendo ser estendido por até mais 12 semanas. Os efeitos colaterais são náuseas, boca seca, constipação e cefaleia. Recentemente, o FDA alertou quanto ao agravamento de doenças psiquiátricas, havendo aumento do índice de suicídios com o uso da vareniclina. Recomenda-se cautelosa avaliação psiquiátrica antes de sua utilização.⁸ Outra limitação para a administração da vareniclina é seu alto custo em relação às demais terapias medicamentosas disponíveis.

Antidepressivos tricíclicos e clonidina

Esses medicamentos são medicamentos de segunda linha e eficácia intermediária. Pode-se utilizar a nortriptilina caso haja contraindicações à TRN e à bupropiona. Doses progressivas de 25 até 75 mg podem ser administradas, iniciando-se de duas a quatro semanas antes da abstinência. Os efeitos adversos são tonturas, boca seca, sedação e tremores nas mãos. A clonidina é um agonista α -adrenérgico, indicada para atenuar os sintomas de abstinência. Seus principais efeitos colaterais são boca seca, tonturas e fadiga. A dose a ser utilizada é de 0,05 mg por dia, aumentando-se até 0,15 mg por dia.¹⁻⁷

Terapias combinadas

Para os pacientes que não respondem a um tratamento medicamentoso específico, pode-se tentar terapias combinadas de adesivo de nicotina e goma de nicotina ou bupropiona e nicotina.¹⁻⁷

Fatores dificultadores da cessação do tabagismo

Quando a cessação do hábito de fumar ocorre espontaneamente, apenas 3 a 5% dos indivíduos permanecem em abstinência por mais de um ano, e a maioria dos fumantes necessita de várias tentativas para ter sucesso.

Para o paciente que parou de fumar recentemente, os médicos devem promover a prevenção da recaída. Deve-se reforçar o fato de o tabagismo ser uma doença crônica que não tem cura, mas que pode ser controlada. É importante evitar a primeira tragada, uma vez que os lapsos podem causar recaída. Especificamente, o clínico deve ressaltar a decisão de parar, rever os benefícios e ajudar a solucionar quaisquer problemas residuais. Pode-se conseguir isso durante consultas de revisão ou por meio de telefonemas. O convívio com fumantes e o uso de álcool dificultam a cessação. A maioria das recaídas ocorre nas primeiras três semanas. O ex-fumante deve ser elogiado pela abstinência e por recaída evitada.⁹⁻¹⁴

No contato com um abstêmio recente, perguntas abertas e de reforço, como “Quais vantagens em não fumar você teve hoje?”, devem ser feitas. Do mesmo modo, o médico deve encorajar uma discussão ativa sobre os benefícios da cessação, bem como antecipar problemas em manter a abstinência. Alguns problemas que podem ocorrer são os seguintes:⁹⁻¹⁴

Perda do seguimento. Para evitá-la, devem-se agendar retornos.

Perda da motivação. Lembrar o paciente de que os sintomas de abstinência são comuns, recomendar atividades, lembrar que a recaída leva a uma próxima tentativa muito mais difícil.

Síndrome de abstinência. É desencadeada pela interrupção do ato de fumar e varia conforme os indivíduos. Apresenta início após algumas horas sem fumar, atinge pico após três dias, manifestando sintomas como ansiedade, irritabilidade, fissura, cefaleia e insônia. Os sintomas podem durar mais de um mês, chegando a anos. O tratamento deve incluir uma mudança nos hábitos de vida, terapia comportamental e, se indicada, terapia medicamentosa.

Um grau de dependência de nicotina caracterizado por um **teste de Fagerström de mais de 6 pontos** também é considerado um dificultador de cessação do tabagismo. Outros fatores, como sexo feminino, níveis

socioeconômicos e educacionais mais baixos, grande número de cigarros fumados, convívio com fumantes e baixa motivação, também dificultam.

Transtornos de personalidade e doenças psiquiátricas. Geralmente, o tabagista é mais ansioso e depressivo, além de apresentar história de uso abusivo de álcool ou outras drogas e de doenças psiquiátricas. Uma adequada avaliação psiquiátrica, com controle e tratamento dos sintomas antes do início da cessação tabágica, é recomendada, visto que a falta de nicotina pode causar agravamento e surgimento de doenças psiquiátricas.

Ganho de peso corporal. Estudos observam um aumento no peso corporal após a cessação do tabagismo. As teorias mais aceitas são um aumento da taxa metabólica, com maior gasto de energia nos fumantes; diferenças na quantidade e na qualidade dos alimentos ingeridos pelos fumantes e ação anorética da nicotina. Deve-se estimular a realização de atividade física e acompanhamento nutricional.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Aplicou-se o teste de Fagerström no caso do paciente, cujo resultado foi de 7 pontos, evidenciando dependência elevada de nicotina. O índice tabágico, calculado multiplicando-se o número de maços de cigarro fumados por dia pelo número de anos em que o paciente fumou, foi de 20 maços-ano. Considerando o alto grau de dependência, o consumo de mais de 10 cigarros/dia e os sintomas significativos de abstinência em tentativas prévias, indicou-se para o paciente a realização de tratamento medicamentoso para minimização dos sintomas de abstinência e terapia cognitivo-comportamental para a cessação tabágica.

REFERÊNCIAS

1. Araújo AJ, Menezes AM, Dorea AJ, Torres BS, Viegas CA, Silva CA, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. J Bras Pneumol. 2004;30(Supl 2):S1-S76.
2. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. J Bras Pneumol. 2008;34(10):845-80.
3. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. Chest. 2002;121(3):932-41.
4. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. BMJ. 2007;335(7699):37-41.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Abordagem e tratamento do fumante: consenso 2001 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2001 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/tratamento_consenso.pdf.
6. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 2000.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities [Internet]. London: NICE; 2008 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
8. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296(1):64-71.
9. Adams SG, Pugh JA, Kazis LE, Lee S, Anzueto A. Characteristics associated with sustained abstinence from smoking among patients with COPD. Am J Med. 2006;119(5):441-7.
10. Hyland A, Borland R, Li Q, Yong HH, McNeill A, Fong GT, et al. Individual-level predictors of cessation behaviours among participants in the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. Tob Control. 2006;15 Suppl 3:iii83-94.
11. Hymowitz N, Cummings KM, Hyland A, Lynn VR, Pechacek TF, Hartwell TD. Predictors of smoking cessation in a cohort of adult smokers followed for five years. Tob Control. 1997;6 Suppl 2:S57-62.
12. Hymowitz N, Sexton M, Ockene J, Grandits G. Baseline factors associated with smoking cessation and relapse. Prev Med. 1991;20(5):590-601.
13. Monsó E, Campbell J, Tønnesen P, Gustavsson G, Morera J. Sociodemographic predictors of success in smoking intervention. Tob Control. 2001;10(2):165-9.
14. Osler M, Prescott E. Psychosocial, behavioural, and health determinants of successful smoking cessation: a longitudinal study of Danish adults. Tob Control. 1998;7(3):262-7.

Embolia pulmonar

Marcelo Basso Gazzana

Sérgio Saldanha Menna-Barreto

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 38 anos, foi hospitalizada por quadro de colecistite aguda. Ela relatou hipertensão arterial sistêmica, depressão e uso de anticoncepcional oral. Foi submetida a colecistectomiavideolaparoscópica. No segundo dia de pós-operatório, apresentou quadro de dispneia e dor torácica pleurítica em hemitórax posterior à direita. Na manhã seguinte, referiu ao seu médico essas queixas, mas afirmou que, no momento, já estava assintomática. Ao realizar exame clínico, verificaram-se sinais vitais normais, e a oximetria de pulso foi de 94%. Solicitou-se raio X de tórax, que evidenciou pequeno derrame pleural à direita. O eletrocardiograma foi normal e o nível sérico de D-dímeros foi menor do que 500 ng/mL. O médico atribuiu os sintomas à crise de ansiedade. No dia seguinte, a paciente apresentou quadro de insuficiência respiratória aguda e foi transferida para o CTI.

DEFINIÇÃO

A embolia, ou embolismo, refere-se a uma obliteração súbita de um vaso sanguíneo por uma substância anormal (sólida, líquida ou gasosa) que foi carregada pelo sangue.¹ A embolia pulmonar mais frequente é a tromboembolia pulmonar, relacionada à oclusão vascular trombótica, e sobre a qual discorre a maior parte deste capítulo. As outras embolias são menos comuns e geralmente se apresentam com quadro clínico distinto.

TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA

■ Definição

A tromboembolia pulmonar (TEP) aguda é uma condição comum na prática médica diária. A TEP está relacionada à significativa mortalidade, sobretudo nas primeiras horas de sua apresentação. O episódio que causa os primeiros sintomas é um indício de uma possível recorrência, que pode resultar em óbito.

A TEP faz parte do espectro da tromboembolia venosa (TEV). A expressão aguda básica da TEV é a trombose

venosa profunda (TVP), e sua complicação aguda potencialmente fatal é a TEP. A TVP pode desenvolver-se de forma crônica com o quadro de síndrome pós-flebítica; já a TEP, com o estabelecimento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC).²

■ Epidemiologia

Cerca de 2,5% dos pacientes hospitalizados apresentam um episódio de TEP, sendo esta responsável por 15% dos óbitos nosocomiais.^{3,4} Aproximadamente 50% desses óbitos ocorrem em pacientes que não morreriam devido à sua condição de base. Um estudo epidemiológico, realizado na comunidade de Worcester, nos Estados Unidos, e extrapolado para o país, observou que a incidência anual do primeiro episódio de TEV em 171 mil pacientes, acrescidos de mais 90 mil casos de recorrência, totalizou 260 mil casos ao ano.⁵ Destes, 55 mil foram de primeiro episódio de TEP. Verificou-se que a incidência de TEV aumenta progressivamente com a idade.

No Brasil, um estudo retrospectivo de 767 (7,8%) necropsias em 9.607 óbitos de adultos, entre 1985 e 1995, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, identificou TEP

significativa, isto é, com mais de um subsegmento pulmonar, em 30 pacientes (3,9% das necropsias).⁶ Em três casos (10%), a TEP foi considerada como a causadora do óbito, mas em somente 17% dos óbitos houve suspeita prévia de TEP.

A frequência de recorrência de eventos tromboembólicos é significativa, tornando a TEV uma doença crônica que apresenta episódios de agudização (no caso, as recidivas de TVP e/ou TEP). Apesar da anticoagulação, há 6% de recorrência nos primeiros seis meses. Após a suspensão da anticoagulação, a recorrência aumenta. Nos casos de TEV não provocada (i. é., idiopática), a recidiva é de 10% em um ano e 30% em cinco anos.⁷

A taxa de mortalidade a curto prazo da TEP não tratada chega a 30% e reduz-se, em média, para 8% nos casos em que é realizada terapia.² A taxa de mortalidade a longo prazo depende mais das doenças de base do que da própria TEP.

■ Etiopatogenia

A TEV é o resultado do desequilíbrio na relação da trombogênese com a trombólise. Os fatores que favorecem a trombogênese são conhecidos como tríade de Virchow (tendo sido este um patologista alemão que os descreveu há mais de um século), que é constituída por estase venosa, lesão vascular e hipercoagulabilidade.⁷ Os fatores de risco identificados na prática clínica têm sua etiopatogenia relacionada a esses mecanismos (Quadro 113.1).² Os fatores de risco hereditários, como trombofilias congênitas, associam-se a fatores adquiridos, como algumas doenças (p. ex., câncer, trombose prévia) e características do próprio indivíduo (p. ex., idade), ocasionando o risco de trombose. Para que o processo se efetive, há necessidade de um fator desencadeante. Isso explica por que algumas pessoas portadoras de genes de trombofilias (p. ex., heterozigose para fator V de Leiden) nunca desenvolvem trombose; no entanto, se houver fatores desencadeantes, a trombose ocorre (p. ex., heterozigoto para fator V de Leiden que utilizou anticoncepcional oral ou em viagem prolongada, a chamada síndrome da classe econômica) (Fig. 113.1).⁴ Mais de 50% dos pacientes apresentam múltiplos fatores de risco.⁵

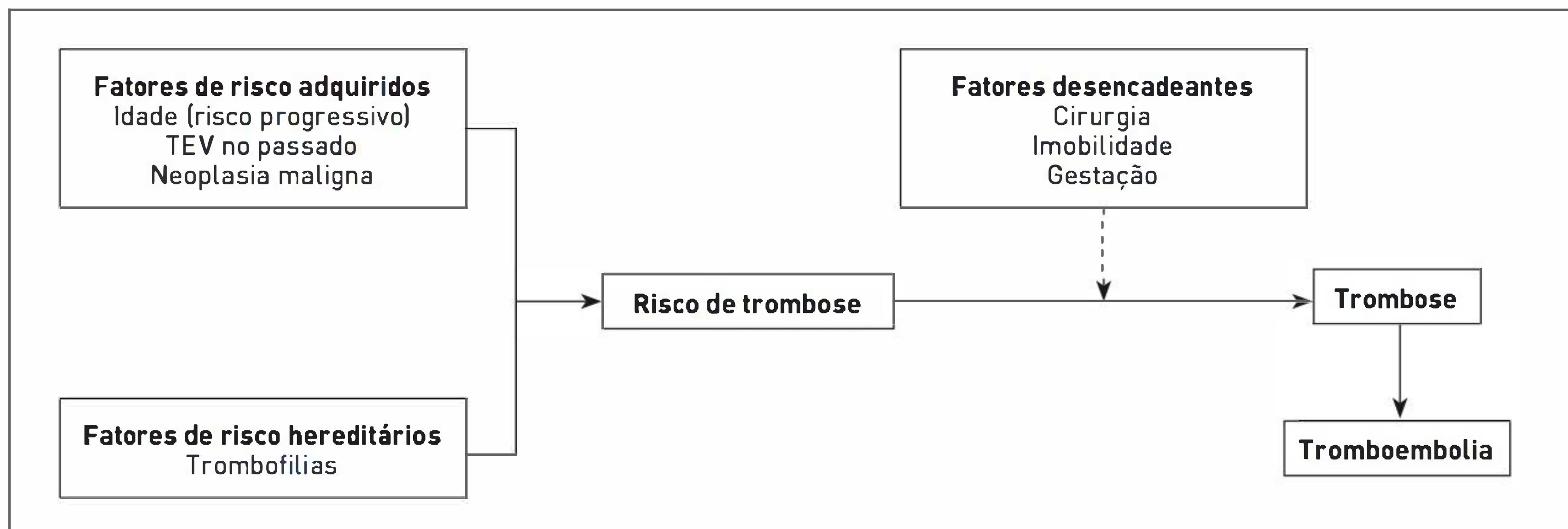
Sob perspectiva celular, a lesão vascular, especialmente da camada endotelial, é um mecanismo essencial para a ocorrência da trombose venosa. O endotélio lesado expõe o tecido conectivo subendotelial, propiciando a inibição de mecanismos anticoagulantes (trombomodulina e receptor endotelial da proteína C, que apresenta expressão significativa nas válvulas das veias periféricas), aumento da expressão da selectina-P (que recruta leucócitos e partículas leucocitárias com fator tissular), adesão plaquetária e início do processo de trombose. As plaquetas, quando ativadas, expressam vários receptores e liberam

QUADRO 113.1 Fatores de risco para tromboembolia venosa

Fatores de risco maiores (risco relativo entre 5 e 20)	
Cirúrgicos	Cirurgia abdominal ou pélvica de grande porte Prótese de quadril ou joelho
Obstétricos	Gravidez a termo Parto cesáreo Puerpério
Problemas nos membros inferiores	Fratura AVC com paralisia de membros
Malignidade	Neoplasias abdominais e pélvicas Doença avançada/metastática
Imobilidade (> 3 dias)	Hospitalização Institucionalização
Trombofilias	Deficiência de antitrombina Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Síndrome antifosfolípidos Homozigose para fator V de Leiden Homozigose para mutação do gene da protrombina
Outros	Episódio prévio de TEV Plaquetopenia induzida por heparina
Fatores de risco menores (risco relativo entre 2 e 4)	
Cirúrgicos	Cirurgias sob anestesia geral (duração de mais de 30 minutos) Cirurgias laparoscópicas
Cardiovasculares	Doenças cardíacas congênitas Insuficiência cardíaca congestiva Trombose venosa superficial Cateter venoso central
Estrogênios	Anticoncepcional oral Terapia de reposição hormonal
Trombofilias	Heterozigose para fator V de Leiden Heterozigose para mutação do gene da protrombina
Outros	DPOC
Deficiências neurológicas	Doença maligna oculta Varizes Viagens prolongadas (mais de 8 horas) Obesidade

AVC, acidente vascular cerebral; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

diversos mediadores (principalmente tromboxano A₂ e serotonina). Estes promovem maior ativação plaquetária, crescimento do trombo, vasoconstrição local e aceleram acentuadamente a formação de trombina, molécula com

**FIGURA 113.1**

Etiopatogenia da tromboembolia venosa.

papel central no processo de coagulação. Entretanto, um grande número de proteínas circula no sangue e inibe o processo de coagulação em vários estágios da cascata de coagulação. O equilíbrio entre os inibidores e os ativadores dos fatores de coagulação garante a hemostasia normal, enquanto os desequilíbrios podem causar trombose ou hemorragia.^{8,9}

■ Fisiopatologia

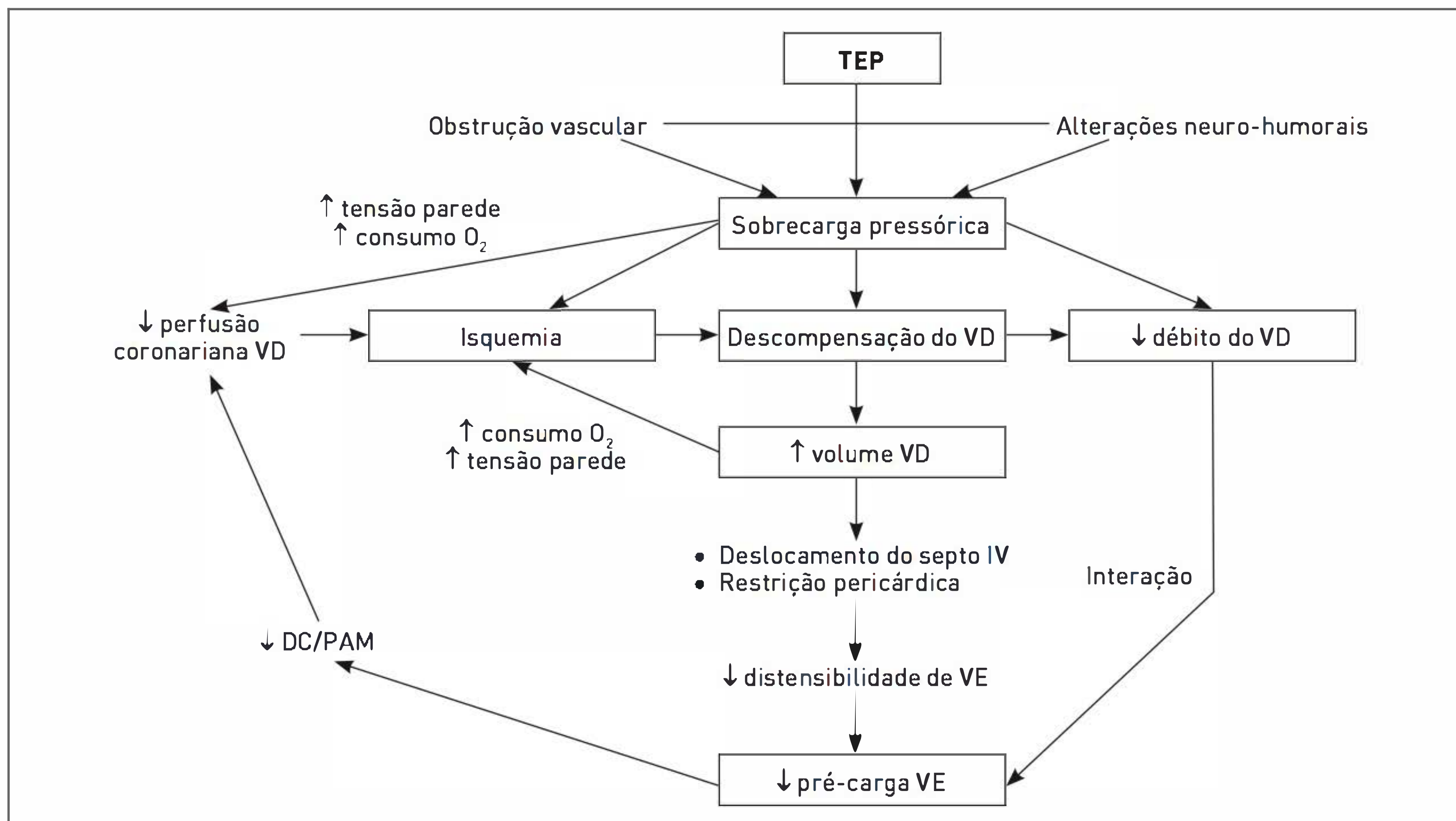
A maioria dos tromboembolos causadores da TEP originam-se do sistema venoso profundo dos membros inferiores, mais precisamente do segmento iliofemoral, a chamada TVP proximal. Os trombos existentes nas veias panturrilhas (TVP distal) apresentam pouca probabilidade de isoladamente originarem TEP.⁷ Os trombos podem eventualmente ser provenientes dos membros superiores (em geral associados ao uso de cateteres venosos) ou também de sítios mais raros, como câmaras cardíacas direitas e veias pélvicas, entre outros.

A localização da TEP pode ser central, lobar, segmentar ou subsegmentar. Sob perspectiva anatomopatológica, percebe-se que ocorre combinação de oligoemia, atelectasia congestiva (edema e hemorragia), infarto pulmonar e derrame pleural. A tríplice fonte de oxigênio (circulação pulmonar, sistêmica brônquica e vias aéreas) protege o tecido pulmonar de necrose isquêmica, sendo que infarto pulmonar verdadeiro ocorre com cicatrização fibrótica, uma anormalidade que acontece em 10% dos casos.⁷

As consequências respiratórias e hemodinâmicas imediatas da TEP são decorrentes da extensão da carga embólica, da intensidade de liberação de substâncias neuro-humorais pelas plaquetas, do estado prévio da rede vascular pulmonar e da capacidade geral de resposta dos sistemas respiratório e circulatório como um todo (i. é., do

estado cardiorrespiratório anterior à TEP). As principais consequências respiratórias são o aumento do espaço morto alveolar, com alterações da relação ventilação/perfusão (V/Q), e consequente alteração do intercâmbio de gases. Também ocorrem hiperventilação alveolar pela estimulação de receptores irritativos, aumento da resistência das vias aéreas por broncoconstrição reflexa, redução da complacência pulmonar por edema ou hemorragia pulmonares ou perda de substância tensoativa alveolar (surfactante).

Sob perspectiva cardiovascular, nota-se que há aumento da resistência vascular pulmonar pela redução da área decorrente da obstrução embólica e por vasoconstrição de vasos não ocluídos secundária à liberação de substâncias vasoativas, com consequente elevação da pressão arterial pulmonar e aumento da pós-carga e disfunção do ventrículo direito (VD). O VD é uma câmara de grande complacência que suporta muito bem o aumento da pré-carga (volume) sem maiores repercussões em circunstâncias normais. Entretanto, o aumento da pós-carga causado pela oclusão do leito vascular pulmonar não é bem tolerado, desencadeando a dilatação do VD e sua disfunção sistólica. Com oclusão de menos de 30% da circulação pulmonar, a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) raramente excede 25 mmHg (i. é., não há hipertensão pulmonar). Já com a oclusão de mais de 50% do leito vascular, há um evidente aumento súbito e significativo da pós-carga, mas, por tempo insuficiente para que o VD se hipertrofie, a PMAP raramente é maior do que 40 mmHg (corresponde a 55 mmHg na pressão sistólica da artéria pulmonar).^{4,10} O aumento da pressão interna do VD desloca o septo interventricular para a esquerda, o que, durante a diástole do ventrículo esquerdo (VE), pode dificultar o seu enchimento, com consequente redução do débito cardíaco, hipotensão sistêmica e choque circulatório (Fig. 113.2). O principal mecanismo de óbito

**FIGURA 113.2**

Fisiopatologia das alterações hemodinâmicas de pacientes com tromboembolia pulmonar aguda. VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo; DC, débito cardíaco; PAM, pressão arterial média.

por TEP é primariamente o colapso cardiovascular, e não a hipoxemia.

As alterações agudas respiratórias e hemodinâmicas apresentam duração variável. Algumas vezes, o quadro modifica-se rapidamente (p. ex., o paciente relata episódio de dispneia na madrugada, mas acorda bem pela manhã), o que pode ocorrer por liberação e rápida metabolização de substâncias vasoativas, imediata ação dos mecanismos de reperfusão constituídos por acomodação vascular, mobilização do trombo, fibrinólise e fragmentação do trombo.¹¹ Tardamente, a reperfusão completa-se por organização e incorporação do eventual resíduo embólico à parede vascular. A resolução do trombo e a reperfusão pulmonar iniciam-se imediatamente, podendo haver recuperação parcial ou total da circulação pulmonar em um período variável de um dia a 12 meses. A idade e a extensão do trombo, as recorrências e as condições prévias da circulação pulmonar fazem parte do processo de recuperação. Em muitos casos, a reperfusão não ocorre por completo.¹² Em cerca de 50% dos pacientes, ainda há defeitos perfusionais após um ano do episódio inicial. Por esse motivo, alguns autores recomendam a repetição de um exame de imagem (geralmente, cintilografia pulmonar perfusional) após três a seis meses de tratamento, o que pode facilitar o diagnóstico de uma possível recorrência.^{2,11}

■ Quadro clínico

Não há quadro clínico específico ou patognomônico de TEP aguda. Os sintomas variam conforme o estado prévio do paciente e a extensão da tromboembolia.¹³ As manifestações clínicas mais comuns de episódios agudos submaciços de TEP são dispneia, taquipneia, dor torácica pleurítica e taquicardia. Outros sintomas que ocorrem com frequência são apreensão, tosse e hemoptise. Episódios maciços em pulmões normais ou submaciço em pulmões com pouca reserva cardiorrespiratória podem apresentar quadro de síncope e colapso circulatório agudo. A ocorrência de morte súbita é uma das manifestações raras, sendo mais possível em casos de TEP aguda. Às vezes, a doença de base do paciente (p. ex., DPOC, ICC) pode mascarar a suspeita de TEP.

A associação de sintomas é mais expressiva do que a ocorrência isolada deles. No Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), um grande estudo realizado para diagnóstico da embolia pulmonar, foram relatadas as três seguintes síndromes clínicas em pacientes sem doença cardiopulmonar prévia: síndrome pleurítica, dispneia isolada e colapso cardiovascular (Tab. 113.1).¹⁴ Dor pleurítica, tosse e hemoptise sugerem TEP pequena, próxima à pleura; enquanto síncope, cianose e hipoxemia geralmente sugerem TEP extensa. Cerca 5% dos pacientes apresentaram TEP assintomática.

TABELA 113.1 Formas de apresentação da tromboembolia pulmonar aguda

	Colapso CV, previamente bem	Síndrome pleurítica	Dispneia isolada	Colapso CV, reserva pobre
Frequência	5%	60%	25%	10%
Oclusão art. pulmonar	Extensa	Pequena/moderada	Moderada/grande	Pequena/moderada
Exame clínico	<i>Cor pulmonale</i> agudo	Sinais de localização	Taquipneia	Não útil
Raio X de tórax	Geralmente normal	Frequentemente sugestivo	Geralmente normal	Pode ser negativo
ECG	<i>Cor pulmonale</i> agudo	Normal	Não específico	Não útil
Gasometria arterial	Acentuadamente anormal	Pode ser normal	Geralmente anormal	Não útil

CV, cardiovascular; ECG, eletrocardiograma.

Ocorre TVP sintomática em menos da metade dos casos confirmados de TVP.^{2,7} Dessa forma, os sintomas e os sinais clínicos de TVP reforçam o diagnóstico de TEP, mas se não houver essa manifestação, o diagnóstico não pode ser excluído.

Alguns casos clínicos podem apresentar-se de forma mais sutil, como taquiarritmias súbitas e inexplicáveis, ou descompensação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sem causa aparente.¹¹ Entretanto, algumas apresentações clínicas não sugerem TEP como causa isolada dos sintomas, por exemplo, dor torácica recorrente na mesma localização, dor pleurítica com mais de uma semana de duração, febre alta (maior do que 39°C) ou com duração de mais de uma semana, atrito pericárdico e escarro purulento.

■ Diagnóstico

A suspeita clínica de TEP aguda é estabelecida com base no quadro clínico compatível, nos fatores de risco e na possibilidade de um diagnóstico alternativo (Fig. 113.3). Na maioria dos pacientes em que há suspeita clínica de TEP aguda (até 80% dos estudados), esta não é confirmada, e o diagnóstico final aponta uma doença alternativa, ou seja, “na maioria das vezes que pensamos em TEP, não é TEP”.¹³ Os principais diagnósticos diferenciais de TEP são relacionados a doenças respiratórias, cardiovasculares ou da parede torácica (Quadro 113.2). Ansiedade também é uma possibilidade, mas é necessário ter muito cuidado com esse diagnóstico, pois pode levar ao não tratamento de doenças potencialmente graves.

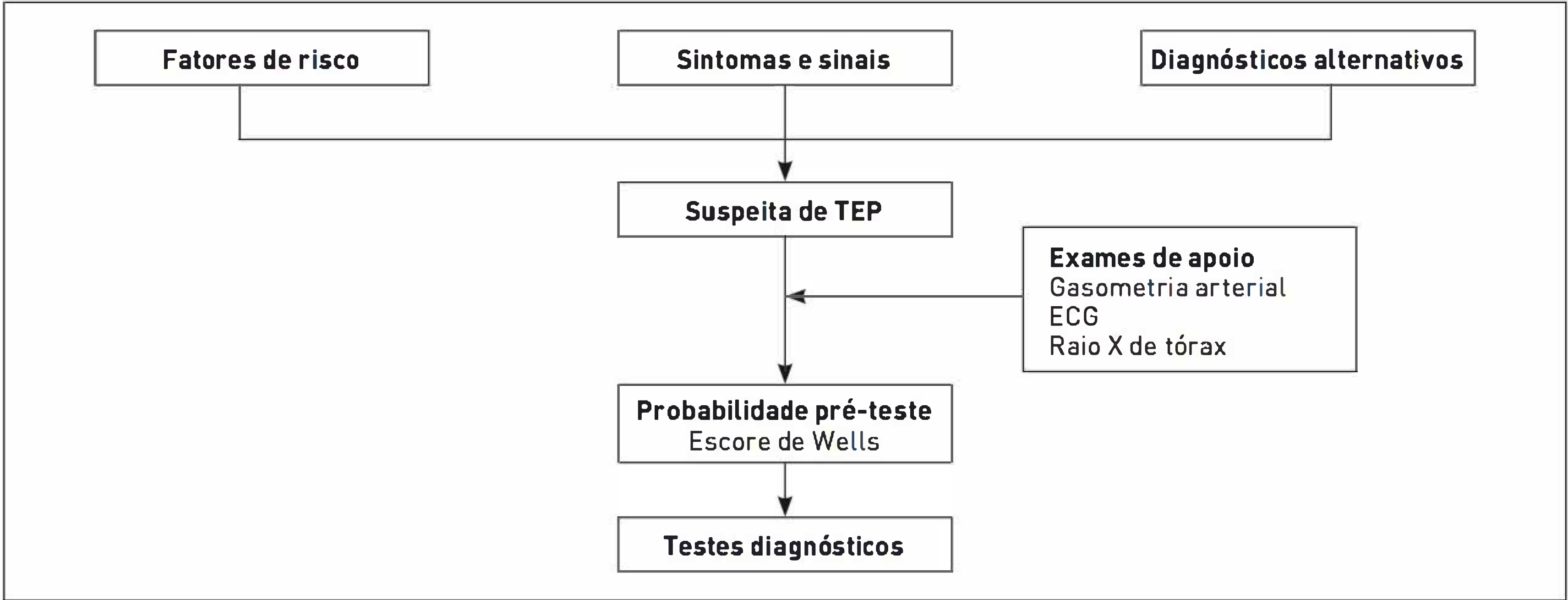


FIGURA 113.3 Suspeita clínica de tromboembolia pulmonar.

QUADRO 113.2 Diagnósticos diferenciais de tromboembolia pulmonar

Causas pleuropulmonares	Causas cardiovasculares	Causas de origem na parede torácica
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Crise asmática • Exacerbação de DPOC • Pneumotórax • Câncer de pulmão • SDRA • HAP 	<ul style="list-style-type: none"> • IAM • Angina • EAP • Tamponamento cardíaco • Dissecção aórtica 	<ul style="list-style-type: none"> • Fraturas costais • Condrites • Mialgias • Nevralgias

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HAP, hipertensão arterial pulmonar; EAP, edema agudo de pulmão; SDRA, síndrome do desconforto respiratório agudo; IAM, infarto agudo do miocárdio.

Escores de predição clínica

Havendo suspeita de TEP aguda, deve-se proceder de imediato à determinação de graus de probabilidade clínica da doença.¹³ Essa informação é essencial para estabelecer estratégia diagnóstica, a fim de se interpretar o resultados dos testes considerando essa impressão clínica. É um erro frequente estimar a probabilidade clínica após um teste diagnóstico confirmatório (p. ex., após angiotomografia computadorizada ou cintilografia), já que o resultado influenciará a probabilidade, que não será mais pré-teste.

Como há opiniões bastante variadas entre os médicos, dependendo da formação e da experiência de cada um, foram criados escores (i. é., regras de predição clínica) para facilitar a decisão inicial à beira do leito e em condições de pronto atendimento.¹⁵ Esses escores pontuam variáveis clínicas e, alguns, também exames complementares não diagnósticos. Entre eles, o mais conhecido é o escore simplificado de Wells (Tab. 113.2).¹⁶ Embora inicialmente o escore de Wells tenha sido dividido em três níveis, hoje em dia se utiliza o escore dicotomizado em TEP provável (mais de 4 pontos) ou TEP improvável (4 pontos ou menos).¹ Existem outros escores (escores de Genebra, Genebra modificado, de Pisa, entre outros), mas são menos usados. O escore Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC) foi desenvolvido para avaliar pacientes de muito baixo risco (dentro do grupo considerado de baixo risco pelo escore de Wells), somente por 8 variáveis clínicas, sem nenhum exame adicional. Entretanto, necessita, ainda, de validação para uso na prática clínica.¹⁸ O grupo de Wells e colaboradores também elaborou e testou um escore para TVP, que também é prático para ser utilizado no dia a dia.¹⁹

Exames de apoio ao diagnóstico

Os pacientes com TEP apresentam frequentemente sintomas torácicos agudos. Nesse sentido, existem exames que auxiliam o diagnóstico diferencial, reforçando a suspeita

TABELA 113.2 Regra de predição clínica para tromboembolia pulmonar – escore de Wells

Critério	Pontuação
Sinais objetivos de TVP (edema, dor à palpação)	3,0
Taquicardia (FC > 100 bpm)	1,5
Imobilização por três dias consecutivos ou mais (exceto ao banheiro) ou cirurgia nas últimas quatro semanas	1,5
TVP ou TEP prévias (com diagnóstico objetivo)	1,5
Hemoptise	1,0
Neoplasia maligna (ativa ou término do tratamento em menos de seis meses)	1,0
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3,0

Três níveis de probabilidade clínica: baixa: menos de 2 pontos, moderada: de 2 a 6 pontos; alta: mais de 6 pontos. Ou dois níveis de probabilidade clínica: TEP improvável: 4 pontos ou menos; TEP provável: mais de 4 pontos.

clínica ou tendendo a outro diagnóstico; entretanto, não permitem confirmar ou excluir com segurança a TEP. Achados laboratoriais inespecíficos podem ser observados, tais como leucocitose (geralmente menor do que 15.000 células/mm³), elevação da lactato desidrogenase sérica, bilirrubinas, creatinina fosfoquinase total e fração MB.²⁰ Outros exames laboratoriais, como a determinação de troponinas I e T e de peptídeos natriuréticos (BNP ou NT-proBNP), que estão elevadas em eventos tromboembólicos maciços ou submaciços, não possibilitam o diagnóstico direto de TEP, sendo muito utilizados no diagnóstico diferencial e como biomarcadores de sobrecarga cardíaca direita e prognóstico. O nível sérico do fator de diferenciação do crescimento 15 (GDF-15), um membro distante do fator de transformação do crescimento beta (TGF-beta) das citocinas, evidenciou valor prognóstico melhor do que os outros biomarcadores, embora também aumente com algumas doenças (câncer, diabetes, insuficiência cardíaca ou renal).²¹ Utiliza-se a capnometria para determinação do espaço morto respiratório como um método que estabelece ou mesmo levante a suspeita de TEP em pacientes submetidos à ventilação mecânica e mais recentemente nos atendidos em emergência ou enfermaria.²²

Gasometria arterial. A gasometria arterial realizada em ar ambiente pode apresentar resultado normal em pacientes sem pneumopatia prévia. Mais frequentemente, existe aumento do gradiente alveoloarterial de oxigênio, com hipocapnia. Pode-se verificar hipoxemia em casos mais extensos ou de desenvolvimento de complicações

parenquimatosas. Essas alterações são inespecíficas, e a normalidade dos gases arteriais não descarta processo tromboembólico.

Eletrocardiograma (ECG). Na maioria dos pacientes sem doença cardiopulmonar prévia, o ECG apresenta resultado alterado, não havendo, no entanto, padrão específico para TEP. Pode-se observar taquicardia sinusal, fibrilação ou *flutter* atrial de instalação recente e alterações inespecíficas do segmento ST. Menos frequentes são manifestações de desvio do eixo elétrico para a direita, padrão S1-Q3-T3 e onda p *pulmonale* (Fig. 113.4). Na prática, o ECG é mais eficaz para o diagnóstico diferencial, em que entram quadros de angina e infarto agudo do miocárdio.

Radiografia de tórax. Esse exame é utilizado sobretudo para diagnosticar doenças que simulam TEP, já que não há um quadro radiográfico típico. As anormalidades radiográficas de TEP aguda podem ser atelectasias ou opacificações parenquimatosas, derrame pleural (unilateral ou bilateral, geralmente menor do que um terço do hemitórax), opacidade de base pleural sob o diafragma (corcova de Hampton), redução de vascularidade ou áreas focais de oligoemia, proeminência de artéria pulmonar central, sinal de Westermarck (artéria pulmonar central proeminente e reduzida vascularização pulmonar periférica) e elevação unilateral ou bilateral do diafragma (Fig. 113.5). Apesar de a maioria dos pacientes com TEP apresentar alguma anormalidade no raio X de tórax, deve-se sempre considerar a possibilidade de TEP em pacientes com sintomas torácicos agudos que evidenciem uma radiografia normal.



FIGURA 113.4

Eletrocardiograma (derivações DII e DIII) de paciente com TEP evidenciando onda p *pulmonale*, que representa sinal de sobrecarga atrial direita (setas).

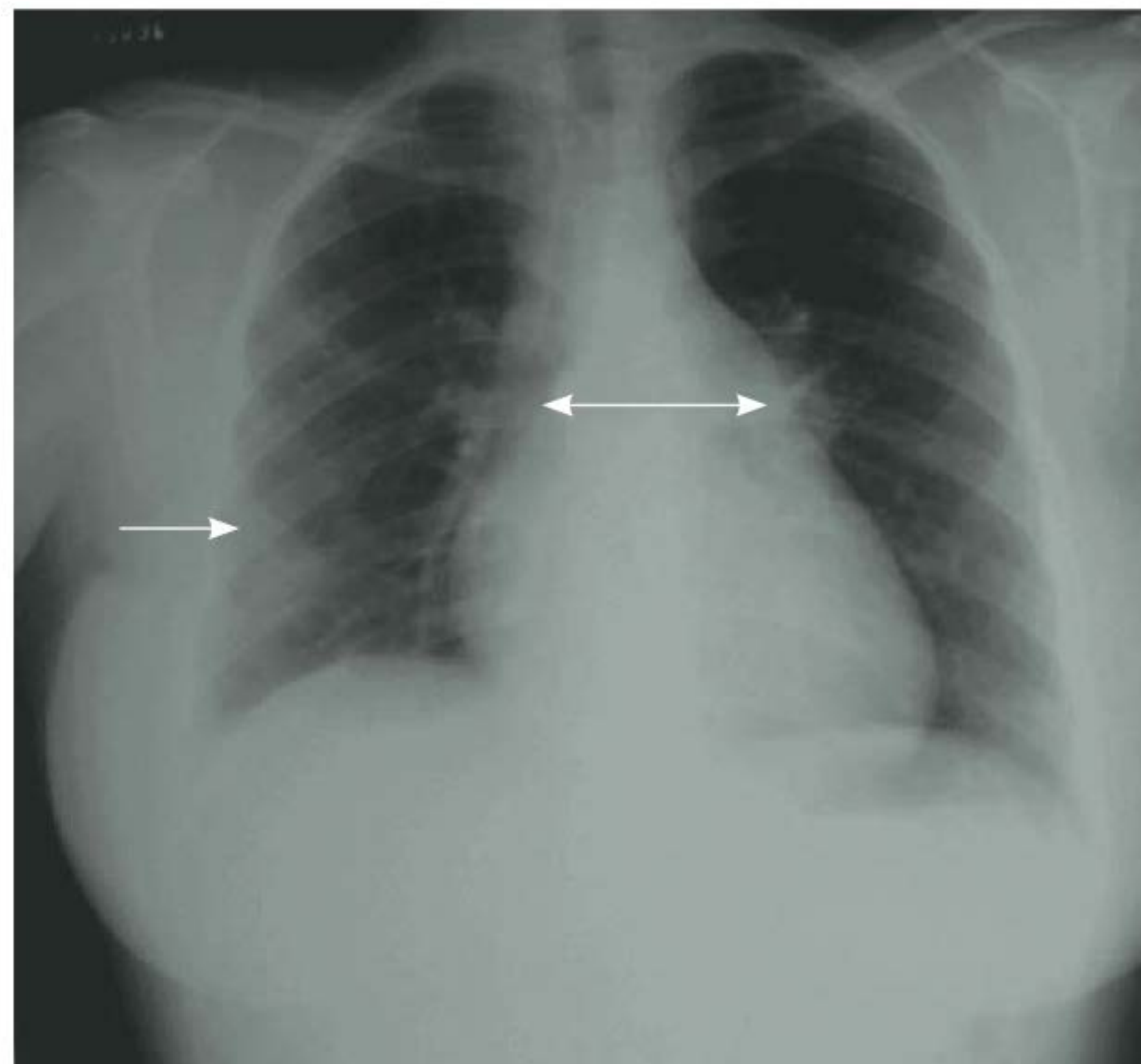


FIGURA 113.5

Paciente com TEP aguda. Observa-se opacidade de base pleural à direita (seta simples). Também é possível verificar dilatação das artérias pulmonares principais bilateralmente (seta dupla).

Dosagem de D-dímeros. Os D-dímeros são produtos da degradação da fibrina e, portanto, avaliam o estado trombótico-fibrinolítico, já que todo processo de trombose secundariamente ativa a fibrinólise endógena. Pode-se medir os D-dímeros por meio de diversas técnicas, como Elisa, Vidas (Elisa rápido), Elfa (imunofluorescência), látex quantitativo, látex semiquantitativo, látex qualitativo e dosagem em sangue total. O resultado é apresentado de forma qualitativa (positivo ou negativo) ou, mais comumente, de forma quantitativa, cujo ponto de corte habitual é 500 ng/mL, embora se sugira que esse limite deva ser maior conforme a idade do paciente.²³ A grande vantagem da dosagem de D-dímeros é a sua alta sensibilidade, tendo papel significativo na exclusão da TEV. Em pacientes com baixa probabilidade clínica, o teste pode descartar o diagnóstico de TEV quando o resultado for negativo, sem necessidade de exames confirmatórios, correspondendo a cerca de 30% dos pacientes com suspeita de TEP, que simplificam a investigação e reduzem seu custo.²⁴ Os pacientes com baixa probabilidade clínica, mas com dosagem de D-dímeros elevada, devem prosseguir a investigação. Entretanto, havendo uma suspeita clínica de alta probabilidade, essa dosagem não deve ser realizada, pois resultados normais têm sido apresentados em até 10% dos casos confirmados de TEP, geralmente em episódios que envolvem artérias não centrais (resultado da dosagem de D-dímeros falso-negativo). Contudo, a dosagem de D-dímeros também se altera por várias condições clínicas, como período pós-operatório, câncer, infarto

agudo do miocárdio, infecção ativa, cateteres centrais e coagulação intravascular disseminada. Então, a dosagem de D-dímeros elevada não possibilita a confirmação de TEP (falso-positivo).

Ecocardiograma com Doppler a cores. Esse exame pode ser considerado tanto auxiliar quanto confirmatório. Apresenta baixa taxa de sensibilidade para o diagnóstico de TEP. Em geral é realizado sob janela transtorácica, apresentando-se com resultado anormal em até 50% dos pacientes.²⁵ Raramente o ecocardiograma evidencia trombo em artéria pulmonar principal (mais comum à esquerda) e, então, confirma a TEP geralmente pela janela transesofágica. É fundamental na estratificação de risco, já que a manifestação de disfunção de ventrículo direito aumenta a taxa de mortalidade.²⁶ Os principais indícios de disfunção de VD são dilatação do VD, sinal de McConnell (hipocinesia do VD que poupa o ápice), movimento aberrante do septo interventricular, aumento da velocidade de regurgitação tricúspide (que estima aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar), redução do diâmetro do VE (por restrição imposta pelo VD), dilatação da artéria pulmonar e ausência de colapso inspiratório da veia cava inferior (por aumento retrógrado da pressão venosa central). O ecocardiograma também possibilita o diagnóstico diferencial com situações críticas, que podem apresentar-se de forma similar, com tamponamento cardíaco, dissecação de aorta e infarto agudo do miocárdio complicado.

Exames confirmatórios

Havendo suspeita clínica moderada a alta de TEP e não havendo contraindicações, deve-se realizar tratamento anticoagulante com heparina em doses plenas e continuar a investigação para que se obtenha diagnóstico objetivo de TEP o mais rápido possível.

Cintilografia pulmonar perfusional. A cintilografia pulmonar foi, por muitos anos, o método principal de diagnóstico de pacientes com TEP. O principal estudo (PIOPED) comparou a cintilografia pulmonar ventilatória/perfusional com a arteriografia convencional, determinando critérios de probabilidade diagnóstica.²⁷ Um déficit perfusional associado a normalidade no estudo ventilatório é o padrão típico, sendo os critérios dependentes dessa relação e da extensão das alterações. Um resultado de cintilografia pulmonar que evidencia normalidade descarta TEP com segurança (valor preditivo negativo maior do que 99%). Um resultado que combina alta probabilidade cintilográfica e clínica confirma TEP (valor preditivo positivo de 96%) (Fig. 113.6). Os pacientes com baixa probabilidade clínica e cintilográfica apresentam TEP somente em 4% dos casos. Já naqueles com combinação de baixa probabilidade cintilográfica e alta probabilidade clínica há TEP em 40% dos casos.



FIGURA 113.6

Cintilografia pulmonar perfusional com múltiplos defeitos segmentares bilaterais. Se comparada a uma radiografia de tórax normal, indica alta probabilidade de TEP.

Nessas situações, frequentemente os médicos interpretam a baixa probabilidade como inexistência de TEP, e, por conseguinte, não iniciam tratamento em casos para os quais há indicação, conferindo risco desnecessário aos pacientes. Apesar de os critérios cintilográficos terem sido revistos, mais de 50% dos pacientes apresentam resultado indeterminado – principalmente aqueles com resultados alterados em radiografias ou com doenças cardiorrespiratórias –, e precisam fazer investigação complementar.

Conforme confirmado pelo estudo PISA-PED,²⁸ (do inglês *Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis*), a cintilografia pulmonar perfusional pode ser comparada a uma radiografia de tórax recente, prescindindo da cintilografia ventilatória. Em raros casos, o estudo ventilatório pode melhorar a especificidade da cintilografia. A cintilografia pulmonar continua sendo o exame de escolha para pacientes com alergia a contraste iodado, com insuficiência renal grave ou em gestantes com radiografia de tórax normal.

Angiotomografia computadorizada. Atualmente, a angiotomografia computadorizada do tórax é o exame confirmatório inicial na investigação de TEP aguda. Durante uma apneia, o exame é realizado com aquisição helicoidal após a injeção por meio de uma bomba injetora sincronizada à aquisição das imagens, o que permite a

visualização das artérias pulmonares principais e seus ramos lobares, segmentares e subsegmentares. A evolução tecnológica possibilitou o uso da angiotomografia computadorizada com múltiplos detectores (*multislice*), que têm aumentado ainda mais a acurácia desse método. Entretanto, a realização desse exame com somente um detector, mas com boa qualidade técnica, pode evidenciar trombos até o nível lobar e, muitas vezes, segmentar, sendo suficiente para a conduta na maioria dos casos. No estudo PIOPED II (do inglês Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II), a angiotomografia computadorizada com múltiplos detectores (quatro ou mais) apresentou altos valores preditivos positivos (VPP) de até 96% em pacientes com probabilidade clínica intermediária e alta para TEP.²⁹ Os valores preditivos negativos (VPN) também foram de até 97% em pacientes com probabilidade clínica baixa e intermediária (Fig. 113.7). Entretanto, nos casos de incompatibilidade entre resultado da angiotomografia computadorizada e probabilidade clínica, isto é, alta probabilidade clínica e angiotomografia computadorizada negativa (e vice-versa), os valores preditivos foram somente de 60%. No PIOPED II, testou-se também a combinação da angiotomografia computadorizada de tórax na fase arterial com a fase venosa da mesma injeção de contraste (venografia por TC ou simplesmente venotomografia computadorizada) a fim de verificar a existência de TVP em membros inferiores e identificar trombos nas veias poplíteas, femorais, ilíacas e cava inferior (as duas últimas não são avaliadas na ultrassonografia Doppler venoso), havendo somente pequeno incremento na sensibilidade da TC, mas não na especificidade. Além disso, a angiotomografia computadorizada permite diagnosticar outras doenças que são semelhantes à TEP, tais como pneumonia, pneumotórax, neoplasia pulmonar, fraturas de costela e dissecação de aorta.

Avaliação do sistema venoso profundo dos membros inferiores. Considerando a TEP um dos

espectros da TEV, a constatação de TVP em pacientes com sintomas e sinais compatíveis com os de TEP possibilita o diagnóstico operacional e o consequente tratamento, o qual, na maioria dos casos, é semelhante para TVP e TEP. O método diagnóstico mais empregado tem sido a ultrassonografia Doppler do sistema venoso profundo, geralmente realizada nos membros inferiores. Os membros superiores devem ser incluídos no exame se houver sinais clínicos ou se o paciente utilizar cateter venoso central (ou dispositivo similar). Em pacientes com sintomas ou sinais de TVP, a sensibilidade é elevada (> 90%);³⁰ entretanto, nos assintomáticos, ela é reduzida (60%). Em pacientes com TEP, a ultrassonografia Doppler venosa identifica TVP iliofemoral somente em 50% dos casos, isto é, um exame negativo não descarta o diagnóstico. Uma estratégia adicional é repetir o exame em três a sete dias, a fim de verificar se uma eventual TVP da panturrilha não diagnosticada possa ter progredido para localização iliofemoral e, então, causado a TEP.

Outros métodos disponíveis para avaliação do sistema venoso profundo são a ultrassonografia venosa somente por compressão, a venografia por TC (como já comentado), a venografia por ressonância magnética e a flebografia convencional (é considerada padrão-ouro, mas raramente tem sido utilizada isoladamente no diagnóstico de TEP).

Arteriografia pulmonar convencional. A arteriografia pulmonar seletiva com contraste iodado (se possível, com subtração digital) é o procedimento diagnóstico final de TEP (Fig. 113.8). Nos consensos nacionais e internacionais, a arteriografia pulmonar é, ainda, considerada o padrão-ouro para diagnóstico de TEP, embora vários autores já questionem essa afirmação, considerando a grande evolução da resolução das imagens da angiotomografia computadorizada.^{2,31} A incidência de fatalidades ou complicações mais graves devido à arteriografia pulmonar é de 0,5 a 1,3%, sobretudo em pacientes criticamente enfermos. Em centros da excelência, durante a arteriografia

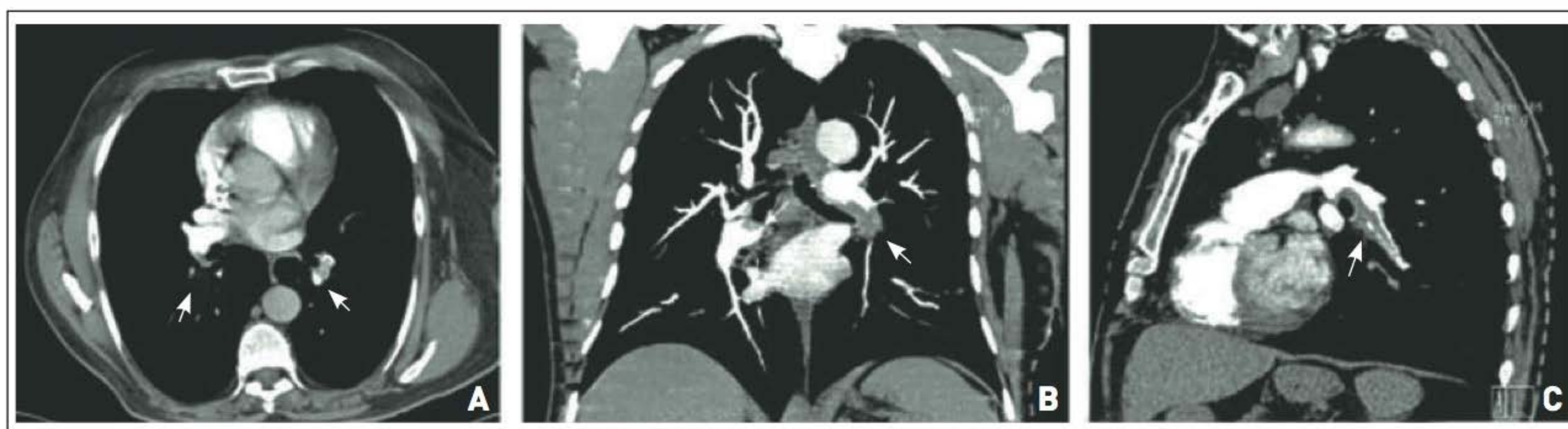


FIGURA 113.7

Angiotomografia computadorizada de tórax com tromboembolia pulmonar que compromete artérias lobares inferiores bilateralmente (setas). Na sequência, planos horizontal (A), coronal (B) e sagital (C).



FIGURA 113.8

A arteriografia pulmonar com subtração digital evidência defeito de enchimento do ramo lobar inferior da artéria pulmonar direita, confirmando diagnóstico de tromboembolia pulmonar.

é possível realizar a embolectomia por cateter, unindo procedimentos diagnósticos e terapêuticos (principalmente nos pacientes instáveis). Indica-se arteriografia também quando os resultados dos exames não invasivos são inconclusivos ou quando há discordância entre os resultados e a probabilidade clínica.

Angiorressonância magnética do tórax. Esse exame apresenta algumas vantagens em relação à angiotomografia computadorizada, como a ausência de radiação e a não utilização de contraste iodado (usa o contraste paramagnético gadolínio). Os pacientes com insuficiência renal que anteriormente realizaram angiorressonância magnética do tórax atualmente não podem mais fazê-lo devido à ocorrência de fibrose sistêmica (incluindo alterações cutânea e infiltração visceral) relacionada ao uso do gadolínio. No estudo do PIOPED-III, a acurácia diagnóstica global da angiorressonância magnética do tórax não foi satisfatória, embora trombos em artérias pulmonares principais e lobares tenham sido identificados.³² Também foram verificados muitos exames com qualidade técnica ruim, além do tempo de execução ser mais demorado do que o da angiotomografia computadorizada.

Algoritmo diagnóstico

O algoritmo diagnóstico da investigação de TEP parte da suspeita clínica. Se não houver suspeita, não se estabelece

o diagnóstico, colocando o paciente em risco de óbito. Os resultados dos exames diagnósticos devem ser sempre interpretados em relação à probabilidade clínica pré-teste (Tab. 113.3).^{2,31,33}

O principal indício que determina a abordagem da TEP é a ocorrência de instabilidade hemodinâmica, já que é o fator que mais contribui para a mortalidade associada à TEP aguda.²⁶ Os pacientes que indicam comprometimento cardiovascular necessitam de rápida intervenção para que não morram, e a abordagem diagnóstica e terapêutica deve ser integrada e simultânea na medida do possível. A sequência de exames diagnósticos também é realizada conforme os recursos disponíveis, a experiência do profissional, o potencial de rendimento dos métodos diagnósticos, a ocorrência de doença cardiopulmonar prévia, a probabilidade clínica pré-teste de TEP, as condições de transporte do paciente para realizar os exames diagnósticos, a presença de sinais concomitantes de TVP e de contraindicações já previamente conhecidas de alguns possíveis tratamentos. A história de TEP no passado pode dificultar o diagnóstico da recorrência atual, sobretudo se não há exame de imagem após o tratamento do primeiro episódio evidenciando reperfusão ou sequela permanente.²

A partir da suspeita clínica criteriosa de TEP aguda, estabeleceu-se consenso de que se deve iniciar imediatamente tratamento anticoagulante com heparina, se não houver contraindicações. Não se deve esperar a definição objetiva da existência de TEP para iniciar o tratamento, já que esta pode demorar. Os índices de mortalidade decorrente da TEP aguda são máximos nas primeiras horas, e os pacientes que sobrevivem ao evento inicial podem não resistir a uma recorrência embólica.

Na Figura 113.9, é apresentado um algoritmo geral para o diagnóstico de pacientes com TEP aguda.

■ Tratamento

O objetivo do tratamento de pacientes com TEP é aliviar os sintomas, reverter as alterações hemodinâmicas, minimizar a sequela a longo prazo (recidivas e HPTC) e sobretudo reduzir o risco de mortalidade.

A anticoagulação é uma terapia indireta, na medida em que não age diretamente na dissolução do trombo estabelecido. Entretanto, pela suspensão do processo trombótico, permite a ação trombolítica endógena sem oposição. Associa-se, então, anticoagulação exógena com trombólise endógena, que é máxima em nível da circulação pulmonar. Alternativamente, pode ser necessária a administração de uma terapia primária por meio da utilização de drogas trombolíticas, que atuam diretamente na dissolução do trombo. Combina-se a realização de trombólise exógena com a de trombólise endógena, complementada a seguir por tratamento anticoagulante,

TABELA 113.3 Estratégias definidoras de tromboembolia pulmonar aguda e respectivos níveis de evidências*

Confirmam TEP		Nível de evidência
Probabilidade clínica alta	Cintilografia pulmonar de alta probabilidade para TEP	A
	Cintilografia pulmonar de probabilidade intermediária para TEP	A
	Angiotomografia computadorizada uni ou multidetector positiva para TEP (≥ segmentar)	A
	Angiotomografia computadorizada negativa para TEP, mas venotomografia computadorizada com sinais de TVP	A
	US com sinais de TVP proximal (iliofemoral)	B
	Arteriografia convencional positiva para TEP	A
Probabilidade clínica intermediária	Cintilografia pulmonar não de alta probabilidade, mas US com TVP	B
	Angiotomografia computadorizada uni ou multidetector positiva para TEP (≥ segmentar)	A
	Angiotomografia computadorizada multidetector negativa para TEP mas venotomografia computadorizada com TVP	A
	US com sinais de TVP proximal (iliofemoral)	B
	Arteriografia convencional positiva para TEP	A
Probabilidade clínica baixa	Arteriografia convencional positiva para TEP	A
	Angiotomografia computadorizada positiva para TEP (lobar ou maior)	A
Excluem TEP		Nível de evidência
Probabilidade clínica alta	Arteriografia convencional negativa para TEP	A
Probabilidade clínica intermediária	Dosagem de D-dímeros normal (alta sensibilidade)	A
	Cintilografia pulmonar normal	A
	Cintilografia pulmonar de baixa probabilidade de TEP e US sem TVP	B
	Angiotomografia computadorizada unidetector negativa para TEP e US sem TVP	B
	Angiotomografia computadorizada multidetector negativa para TEP	A
	Arteriografia convencional negativa para TEP	A
Probabilidade clínica baixa	Dosagem de D-dímeros normal (qualquer método)	A
	Cintilografia pulmonar perfusional normal	A
	Cintilografia pulmonar de baixa probabilidade para TEP	B
	Cintilografia pulmonar intermediária para TEP e US sem TVP	B
	Angiotomografia computadorizada unidetector negativa para TEP e US sem sinais de TVP	A
	Angiotomografia computadorizada multidetector negativa para TEP	A
	Arteriografia convencional negativa para TEP	A

* Combinações de probabilidade clínica e do exame de diagnóstico que não foram incluídas neste quadro (p. ex., probabilidade clínica alta em paciente com cintilografia de baixa probabilidade) requerem investigação adicional para definir a conduta, isto é, interromper a investigação quando a possibilidade de TEP for confiavelmente descartada ou iniciar o tratamento quando esta for confirmada.
US, ultrassonografia.

o qual exerce papel preventivo secundário de recorrência. Os métodos não farmacológicos (filtro de veia cava e embolectomia) são indicados para um grupo selecionado de casos em que há contraindicação aos antitrombolíticos ou persistência do quadro apesar do seu uso (Quadro 113.3).

Medidas de suporte. As medidas gerais para pacientes com TVP concomitante são analgesia (evitar a administração de anti-inflamatórios junto com a de anticoagulantes), repouso até atingir a anticoagulação plena (pelo menos 24 horas), elevação do membro afetado, aquecimento local com algodão laminado e uso de meias elásticas de compressão graduada. O suporte ventilatório deve ser suficiente para manter a saturação arterial de oxigênio

maior do que 93%, usando baixos volumes de ar corrente e pressão positiva ao final da expiração (PEEP, do inglês *positive and-expiratory pressure*) não muito elevada, a fim de não reduzir o retorno venoso e piorar o rendimento cardíaco.

Considerando que a principal causa de morte por TEP é a insuficiência circulatória, o suporte hemodinâmico é fundamental.¹² A infusão de volume pode, em casos de repercussão leve a moderada, melhorar o débito cardíaco, mas deve ser limitada em geral a 500 mL de soro fisiológico. O uso vigoroso de reposição de cristalóide e/ou coloide, prática muito difundida no manejo do choque séptico, não deve ser indicado para pacientes com TEP em que há hipertensão pulmonar e VD muito dilatado, já que

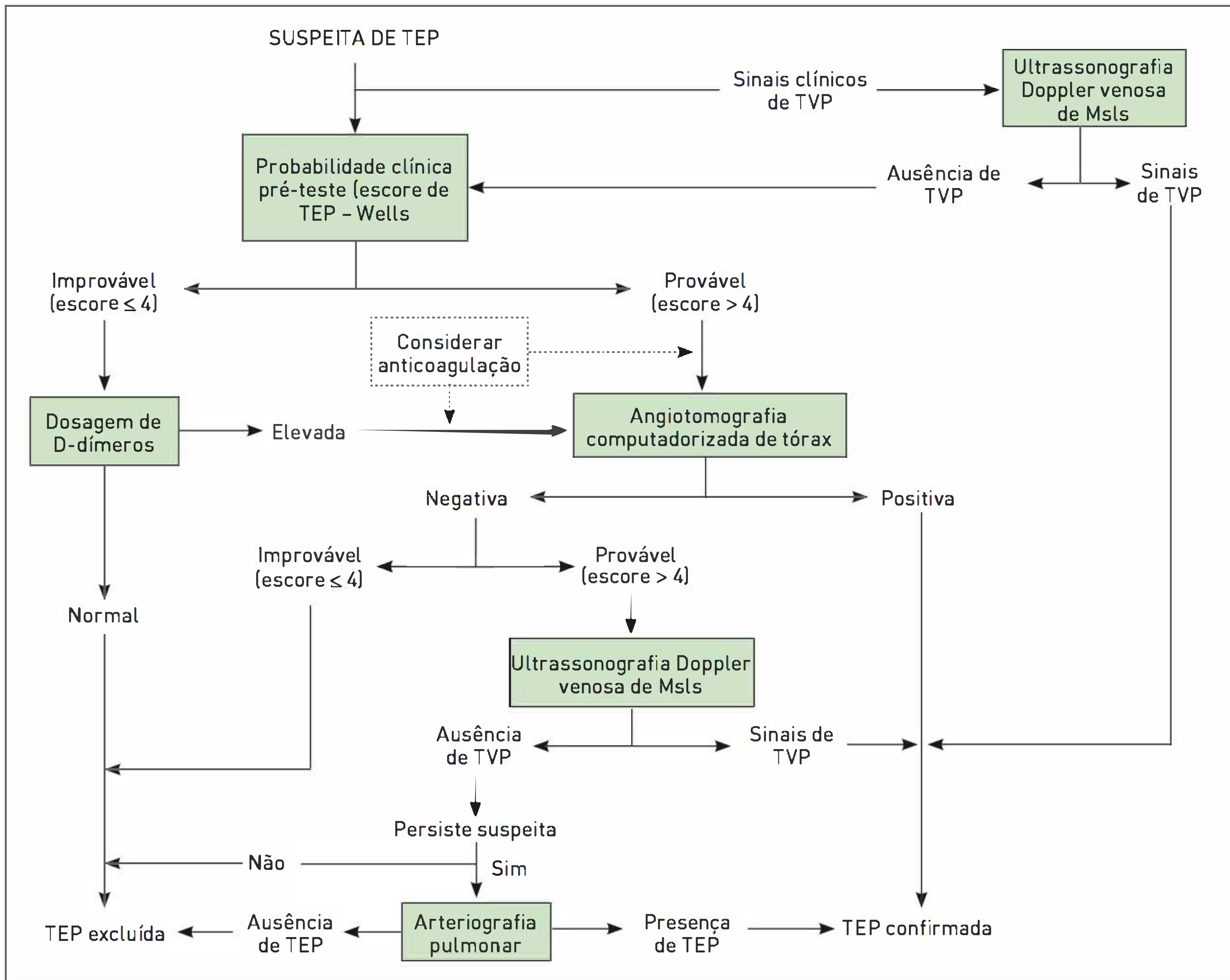


FIGURA 113.9

Algoritmo para diagnóstico de pacientes com tromboembolia pulmonar aguda.

QUADRO 113.3 Medidas terapêuticas para tromboembolia pulmonar aguda

Medidas de suporte

- Medidas para TVP (analgesia, meias elástica de compressão graduada)
- Suporte respiratório (oxigenoterapia, ventilação mecânica)
- Suporte hemodinâmico (cristaloide, noradrenalina, dobutamina, fármacos específicos)

Tratamento farmacológico

- Anticoagulantes
 - Parenterais
 - Heparina não fracionada
 - Heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, nadroparina)
 - Inibidor direto do fator Xa (fondaparina)
 - Orais
 - Antagonistas da vitamina K (varfarina, femprocumona)
 - Inibidor direto da trombina (dabigatrana)
 - Inibidor direto do fator Xa (apixabana)
- Trombolíticos (estreptoquinase, alteplase, tenecteplase)

Tratamento não farmacológico

- Filtros de veia cava (permanente, removível/retrátil, temporário)
- Embolectomia por cateter
- Embolectomia cirúrgica

pode aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, piorar a isquemia, deslocar o septo interventricular para a esquerda, causando restrição diastólica do enchimento ventricular, e consequentemente deteriorar ainda mais o quadro hemodinâmico. Entre as drogas vasopressoras e inotrópicas, a noradrenalina é a melhor opção. Dados iniciais com o uso de vasodilatadores pulmonares “seletivos”, utilizados no tratamento de hipertensão arterial pulmonar, como o sildenafil e a bosentana, são favoráveis, mas ainda não permitem recomendação de seu uso rotineiramente.³

Anticoagulação. O tratamento anticoagulante é o mais frequentemente utilizado em pacientes com TEP aguda, principalmente as heparinas. Deve-se observar as contraindicações para o seu uso (Quadro 113.4).

Heparina não fracionada (HNF)

A heparina é um glicosaminoglicano que exerce sua ação anticoagulante ativando a antitrombina (antes denominada antitrombina III) em até mil vezes. Enquanto a heparina de molécula plena (HNF) apresenta atividade equivalente contra o fator Xa e o fator IIa, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) evidenciam

maior atividade contra o fator Xa. A ação da heparina impede a formação de novos trombos e possibilita que a fibrinólise endógena dissolva o coágulo já formado. A HNF exerce ação anticoagulante imediata, sendo removida rapidamente do plasma, com uma meia-vida média de 60 minutos quando administrada em doses terapêuticas. Realiza-se o controle da anticoagulação por HNF geralmente pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), que avalia as vias intrínseca e comum do processo de coagulação. Os esquemas terapêuticos disponíveis são os seguintes: infusão intravenosa contínua (bólus de 80 U/kg – em geral, 5.000 UI – seguido por infusão intravenosa contínua de HNF de 18 UI/kg/h, ajustada para manter o TTPa entre 1,5 a 3 vezes o valor de controle, conforme nomograma disponível);³⁴ subcutânea intermitente com monitoração pelo TTPa (dose inicial de 17.500 UI, SC, duas vezes ao dia, com TTPa ajustado para 1,5 a 2,5 vezes o valor de controle aferido no meio do intervalo entre doses);² subcutânea intermitente sem monitoração e com doses ajustadas pelo peso (dose inicial de 333 UI/kg, seguido por 250 UI/kg a cada 12 horas).³⁵

A hemorragia é a complicação mais significativa do uso pleno de HNF. Os principais fatores de risco são a elevação excessiva do TTPa, cirurgia recente, doença hepática, plaquetopenia grave e terapia antiplaquetária concomitante. Os sangramentos maiores (intracraniano, retroperitoneal, queda da hemoglobina de 2 g/dL, necessidade de transfusão de mais de duas unidades de concentrado de hemácias (CHAD) ou que conduz à necessidade de hospitalização ou ao óbito) podem ser tratados com uso de protamina (dose de 1 mg, IV, para cada 100 UI de HNF recebidas na última hora, com dose máxima de 25 mg, observando sinais de anafilaxia) e/ou plasma fresco, de acordo com a gravidade e a urgência do estado clínico do paciente. A ocorrência de trombocitopenia leve, precoce e assintomática é relativamente comum com a administração de heparina, não sendo necessária a interrupção da droga. A trombocitopenia de natureza imunológica, mediada por IgG, ocorre em até 3% dos pacientes que utilizam HNF, produzindo agregação plaquetária, progressão da trombose venosa, novas tromboses arteriais e hemorragia. Deve-se suspeitar dessa condição quando a contagem de plaquetas estiver menor do que 100.000/mL ou menor do que 50% do valor basal pré-tratamento. No primeiro uso da HNF, essa situação ocorre 5 a 10 dias após o tratamento, mas, na reutilização, pode ocorrer a partir do primeiro dia. Por isso, durante utilização de HNF, deve ser monitorada a contagem de plaquetas diariamente.

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

As HBPMs apresentam uma resposta anticoagulante previsível, prescindindo de monitoração laboratorial na maioria dos casos. Os estudos têm apontado mais eficácia e segurança no uso de HBPMs em relação ao de HNF,

QUADRO 113.4 Contraindicações para o uso de anticoagulantes

- Sangramento ativo*
- Doença ulcerosa péptica ativa
- Defeitos conhecidos na coagulação (INR basal > 1,2 ou TTPa > 1,3 x controle)
- Trombocitopenia (< 50.000) ou disfunção plaquetária
- AVC hemorrágico recente*
- Paciente com dificuldade de adesão ao tratamento (por motivo clínicos e/ou sociais)
- História de quedas (três quedas no último ano ou recorrente lesão por queda)
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada (> 180/110 mmHg)
- Cirurgia maior ou politraumatismo nos últimos três meses
- Cirurgia maior ou procedimento invasivo planejado
- Endocardite bacteriana
- Doença intracerebral ativa (p. ex., metástase cerebral confirmada)
- Anemia grave ou de causa não explicada
- Tumores ulcerados (de qualquer tipo)
- Gestação**
- Trombocitopenia induzida por heparina***

* Recomenda-se aguardar, pelo menos, quatro a seis semanas para iniciar novamente o uso de anticoagulantes em pacientes com hemorragias fora do SNC. Em casos de hemorragia intracraniana, deve-se esperar mais tempo.

** Gestação é contraindicação somente para os antagonistas da vitamina K.

*** Trombocitopenia induzida por heparina é contraindicação somente para o uso de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular. AVC, acidente vascular cerebral.

havendo redução da recorrência, da mortalidade e de sangramentos graves.³⁶ Entretanto, sua administração não foi testada em pacientes instáveis, os quais devem utilizar HNF em infusão intravenosa contínua. Também há limitação para seu uso em pacientes com insuficiência renal e em pacientes com obesidade mórbida. Nesses casos, quando utilizada, deve-se monitorar o nível de heparina pelo ensaio antifator Xa (com alvo entre 0,6 a 1,0 UI/mL obtido quatro horas pós-dose), embora seja mais factível também optar por HNF (sobretudo com depuração de creatinina endógena (DCE) menor do que 30 mL/min).

Existem diversas HBPMs, com diferentes pesos moleculares e atividades antifator Xa/IIa. Entretanto, não existem estudos consistentes que evidenciem diferenças entre elas no tratamento da TEP. O uso uma ou duas vezes ao dia também parece não alterar nem a eficácia, nem a segurança, embora haja menos estudos com a dose única diária.³⁷ Nos pacientes com função renal normal, a enoxaparina é utilizada na dose de 1 mg/kg de peso, a cada 12 horas, ou 1,5 mg/kg, a cada 24 horas; a nadroparina, na dose de 90 UI/kg, a cada 12 horas, ou 190 UI/kg, a cada 24 horas; e a dalteparina, 120 UI/kg, a cada 12 horas, ou 200 UI/kg, a cada 24 horas.

A ocorrência de trombocitopenia por heparina parece ser menos frequente, embora estudos mais recentes questionem esse dado. A hemorragia é dose-dependente, e, apesar de os primeiros estudos sugerirem menor incidência desse efeito colateral, grandes estudos recentes não confirmaram que a utilização de HBPM em doses terapêuticas apresente significativamente menos ocorrências de sangramento quando comparadas à de HNF. A reversão do efeito da HBPM pela protamina é parcial, em torno de 25 a 60%. Se utilizada, a dose de protamina deve ser de 1 mg para cada 1 mg de enoxaparina administrada nas últimas oito horas (dose máxima de 25 mg).

Fondaparina

Esse medicamento é um anticoagulante inibidor direto do fator Xa, utilizado tanto no tratamento como na profilaxia de pacientes com TEV. As diretrizes internacionais indicam grau de recomendação A para a fondaparina, comparável ao das HNFs e das HBPMs.^{2,31,38,39} A dose varia conforme o peso corporal, sendo 5 mg ao dia para pacientes com menos de 50 kg; 7,5 mg ao dia se o peso for entre 50 e 100 kg; e 10 mg ao dia se for de mais de 100 kg. A administração de fondaparina é contraindicada para pacientes com insuficiência renal grave (DCE abaixo de 20 mL/min). Deve-se ressaltar também que a fondaparina não foi testada em pacientes com TEP e instabilidade hemodinâmica. Como não há relatos de trombocitopenia induzida por heparina, não é necessário monitorar a contagem de plaquetas. Os efeitos adversos mais comuns, além do sangramento, são febre e *rash* cutâneo.

Antagonistas da vitamina K (cumarínicos)

Os antagonistas da vitamina K (AVK) são anticoagulantes de uso oral que reduzem a geração de trombina e interferem na síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X (vias extrínseca e comum da coagulação). O representante mais conhecido é a Warfarin (iniciais do local onde foi descoberto, **Wisconsin Alumni Research Foundation + arin**, de *coumarin*), embora a farmacopeia brasileira oriente o uso da grafia “varfarina”. Os AVKs são utilizados para dar continuidade ao tratamento anti-coagulante, após o período inicial com as heparinas ou a fondaparina. Os níveis terapêuticos dos cumarínicos são controlados pela relação ou pela razão internacional normalizada, mais conhecida por *international normalized ratio* (INR), que é uma padronização dos resultados do tempo de protrombina (TP). Na maioria dos casos, os níveis usuais de anticoagulação devem ficar entre INR de 2 e 3.

Em geral, a dose de ataque é de um a dois comprimidos de varfarina (5 a 10 mg), sendo as doses subsequentes tituladas por meio do INR conforme os esquemas disponíveis.⁴⁰ Outro AVK disponível no Brasil é a femprocumona. Entretanto, esse anticoagulante oral evidencia meia-vida mais longa, é menos estudado e não apresenta nomogramas específicos de uso, sendo, portanto, preferível o uso da varfarina. Os AVKs, quando utilizados isoladamente, podem causar trombose devido à inibição da proteína C. Portanto, indica-se a superposição de AVK e heparina por, pelo menos, cinco dias, devendo o INR estar em níveis desejados durante dois dias consecutivos antes da suspensão da heparina. O estado transitório de hipercoagulabilidade tem sido responsabilizado por extensão do processo trombótico e/ou por necrose cutânea quando o cumarínico é iniciado em doses altas e isoladamente, sem cobertura de heparina.

Os cumarínicos interagem com vários fármacos e condições clínicas. Os medicamentos e as condições que potencializam a ação anticoagulante, aumentando o INR e exigindo a redução de dose para evitar hemorragia, são os seguintes: cefalosporinas, cetoconazol, cimetidina, eritromicina, estrogênios anabolizantes, fenitoína, antifúngicos imidazólicos, isoniazida, metronidazol, propranolol, omeprazol, salicilatos, sulfas, tamoxifeno, tiroxina, vitamina E, dieta pobre em vitamina K, hepatopatia, hipertireoidismo, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome de má absorção e estados febris. Outras medicações que inibem a ação plaquetária e aumentam o risco de hemorragia durante a administração de anticoagulantes são anti-inflamatórios não esteroides, ácido acetilsalicílico, carbenicilina, ticlopidina e penicilina cristalina em altas doses. Outras situações reduzem a ação anticoagulante, diminuindo o INR e exigindo o aumento da dose para impedir recorrência de trombozes, tais como: uso de barbitúricos, carbamazepina, corticosteroides,

estrogênios, rifampicina, vitamina K, alcoolismo (não hepatopatas) e dieta rica em vitamina K.

A complicação que ocorre com mais frequência é a hemorragia. Os principais fatores de risco são intensidade de anticoagulação (INR elevado, sobretudo maior do que 5), duração do tratamento, idade maior que 65 anos, história de AVC, uso concomitante de antiplaquetário, sangramento digestivo prévio, fibrilação atrial, câncer, insuficiência renal crônica e doença hepática. Pode-se reverter o efeito anticoagulante com vitamina K oral em baixa dose (2 a 5 mg, podendo ser repetida), nos casos de INR elevado sem sangramento, e vitamina K intravenosa (10 mg, administrados de forma lenta e diluída, devido ao risco de anafilaxia) ou plasma fresco nos casos mais urgentes. O uso de vitamina K parenteral em altas doses pode tornar o paciente resistente aos AVKs por até duas semanas.

Novos anticoagulantes orais

O etexilato de dabigatrana é um novo anticoagulante que inibe reversivelmente o sítio ativo da trombina. Essa classe farmacológica apresenta duas vantagens inquestionáveis em substituição ao complexo antitrombina-heparina na plaquetopenia induzida por heparina e na deficiência congênita de antitrombina. É um agente para uso oral que prescinde de monitoração laboratorial. A posologia indicada é a dose fixa de 150 mg, duas vezes ao dia, com varfarina (INR-alvo entre 2 e 3), evidenciando eficácia e segurança iguais.⁴⁰ Os efeitos adversos que se manifestam mais comumente são sangramento e dispepsia. Com o uso desse medicamento, há possivelmente maior risco de infarto do miocárdio em relação ao de varfarina.

A apixabana é um pentassacarídeo que inibe diretamente o fator X ativado (tanto dentro quanto fora do complexo protrombinase). Não induz, nem inibe o CYP e, portanto, apresenta baixo potencial de interações medicamentosas. Já foi estudada no contexto de profilaxia de pacientes com TEV, em casos de fibrilação atrial crônica e de síndromes coronarianas agudas.⁴¹ Há um estudo em andamento que compara a utilização de apixabana (10 mg, via oral, duas vezes ao dia, durante sete dias, seguido de 5 mg, duas vezes ao dia, por seis dias) com a de enoxaparina, seguida por varfarina (no esquema-padrão), no tratamento de indivíduos com TVP e TEP (Clinical Trials NCT00643201). Não é possível recomendar, no momento, a administração de apixabana para tratamento de casos de TEP até que seja comprovada a eficácia e a segurança nessa condição específica.

Trombolíticos

Os trombolíticos são drogas que dissolvem o trombo por meio da ativação do plasminogênio, com aumento na produção do agente ativo plasmina. A plasmina age diretamente sobre os trombos e os tampões hemostáticos,

degradando a fibrina em peptídios solúveis. Pela ação dos trombolíticos, obtém-se uma fibrinólise mais rápida, havendo, porém, mais risco de ocorrência de hemorragias. A ação dos trombolíticos acelera a reperfusão pulmonar e tende a reverter mais rapidamente a sobrecarga ventricular direita, pela desobstrução vascular e pela redução da liberação de substâncias neuro-humorais vasoconstritoras, além de contribuir para a dissolução dos trombos originais no sistema venoso profundo. Teoricamente, isso resultaria em menor incidência de defeitos perfusionais persistentes e de lesões residuais no sistema venoso profundo, evitando, respectivamente, a HPTC e a síndrome pós-flebítica. No Brasil, os trombolíticos disponíveis são a estreptoquinase, a alteplase (fator ativador do plasminogênio tecidual recombinante, rt-PA) e a tenecteplase. O uso da alteplase causa reperfusão mais rápida dos trombos em relação ao da estreptoquinase, mas não há comprovação de melhor eficácia. A tenecteplase é mais utilizada em casos de infarto agudo do miocárdio, sendo que, em pacientes com TEP, há somente estudos observacionais.⁴² Considerando conjuntamente os pacientes com TEP, a administração de trombolíticos, quando comparados com a de heparina, não influencia significativamente a taxa de mortalidade, a recorrência da TEP e os sangramentos.⁴³ Entretanto, no subgrupo de pacientes com instabilidade hemodinâmica (pressão arterial sistólica menor do que 90 mmHg por mais de 15 minutos e com sinais de hipoperfusão ou parada cardiorespiratória), denominado TEP maciço, o uso de trombolíticos na ausência de contraindicações é recomendado pela maioria dos consensos internacionais, apesar de a evidência ser tênue, tendo em vista a alta mortalidade associada a esta situação.^{2,31,38,39} Nesses pacientes, o risco de sangramento grave (levando à hemorragia cerebral ou à morte), que normalmente é de 2 a 3%, é claramente superado pelo risco de morte por TEP.²

A utilização de trombolíticos em pacientes hemodinamicamente estáveis, mas com disfunção isolada de VD (a TEP submaciça), é questionada. Esse grupo de pacientes apresenta maior taxa de mortalidade comprovada, embora somente 9% deles apresente evolução desfavorável.⁴⁴ O uso de trombolítico nesse contexto causa maior reperfusão e melhor evolução intra-hospitalar (i. é., menos uso de terapia de resgate), mas não modifica o índice de mortalidade.⁴⁵ A grande limitação dos estudos é a definição heterogênea da disfunção de VD, podendo englobar desde sinais ecocardiográficos (dilatação do VD, desvio do septo, aumento da pressão sistólica em artéria pulmonar [PSAP]), alterações na angiotomografia computadorizada de tórax (relação VD/VE maior do que 0,9) até alterações no ECG (padão SIQ3T3, inversão de T em V1-V3, bloqueio de ramo direito). Alguns fatores que podem possibilitar a identificação desse perfil de pacientes são hipoxemia com disfunção respiratória (pressão arterial de oxigênio [PaO₂] menor do que 60 mmHg ou saturação arterial de

oxigênio [SaO₂] menor do que 90% associada a dispneia de, pelo menos, oito pontos na escala de Borg), síncope na apresentação, hipotensão (qualquer PAS menor do que 90 mmHg ou redução de 40 mmHg em relação ao valor prévio habitual), índice de choque (frequência cardíaca dividida pela PAS) maior do que 1, idade avançada (mais de 80 anos), cirurgia ortopédica recente e biomarcadores elevados (troponina, BNP ou NT-proBNP).

Os trombolíticos não devem ser utilizados rotineiramente por pacientes com TEP submaciça (i. é., disfunção isolada de VD), sendo a sua prescrição individualizada. Não é indicado o uso de trombolíticos para pacientes com TEP de qualquer tamanho quando hemodinamicamente estáveis e sem evidência de disfunção de VD (cerca de 50% dos pacientes). Esses pacientes apresentam excelente prognóstico se utilizarem somente anticoagulação plena. Situações particulares em que a administração de trombolíticos pode ser considerada, embora com pouca evidência, são as seguintes: trombo livre no VD, TVP proximal em pacientes com forame oval patente, TVP iliofemoral extensa com trombo flutuante, TVP ameaçadora à vida (*pneumasia*) e uso de um segundo trombolítico por um paciente que não apresentou resposta ao primeiro (uso de alteplase nos pacientes que utilizaram estreptoquinase e vice-versa).

Recomenda-se atualmente a infusão de trombolítico de curta duração por via sistêmica (intravenosa). Utiliza-se a estreptoquinase, 1.500.000 UI, em 2 horas, ou a alteplase, 100 mg, em 2 horas (dose-padrão, mas tendo alternativa de usar 50 mg, em 2 horas, ou 0,15 mg/kg, em 15 minutos, com dose máxima de 50 mg).⁴⁶ Não se verifica benefício adicional no uso de trombolítico intrapulmonar. O quanto antes forem administrados os trombolíticos em relação à apresentação dos sintomas, mais efetivos eles são, principalmente nas primeiras 48 horas, embora a janela terapêutica seja de até 14 dias. A heparina deve ser utilizada concomitantemente a rt-PA (HNF, 60 UI/kg em bólus – máximo 4.000 UI, seguido de infusão de 12 UI/kg/h), mas não à estreptoquinase (monitorar TTPa a cada 2 horas após a infusão e, quando este for menor do que 2,5 vezes o controle, realizar infusão de HNF a 18 UI/kg/h sem bólus inicialmente).³

As contraindicações para o uso de trombolíticos são todas as para anticoagulação acrescidas de história de AVC hemorrágico (em qualquer período), AVC isquêmico nos últimos seis meses, cirurgia maior nas últimas três semanas e sangramento digestivo no último mês. Embora algumas sejam apontadas como absolutas, a decisão de usar trombolítico deve ser individualizada.

Filtro de veia cava (FVC). Os filtros são dispositivos feitos de material inerte (p. ex., aço, titânio, nitinol) que impedem a passagem de trombos do sistema venoso para a circulação pulmonar. São colocados geralmente na veia

cava inferior por abordagem femoral, já que a origem mais comum de trombos é iliofemoral, mas também podem ser inseridos na veia cava superior por abordagem da jugular interna. Tipicamente se indica a utilização desse dispositivo para casos de recorrência de TEP em vigência de tratamento anticoagulante adequado e contraindicação ou complicações graves do tratamento anticoagulante que impeçam o seu uso.⁴⁷ A indicação é relativa nos casos de pacientes com alto risco de TEV e baixa reserva cardiovascular ou para aqueles com grandes trombos iliofemorais livres, em que o risco de embolia é maior do que 80%.² O uso terapêutico rotineiro de FVC não é indicado, pois, embora nos ensaios clínicos reduza a recorrência da TEP, aumenta a incidência de TVP e não modifica a taxa de mortalidade a longo prazo.⁴⁸

Até o momento, estão disponíveis vários modelos de filtros permanentes, retráteis e temporários. O filtro retrátil pode ser utilizado durante aproximadamente duas a quatro semanas. O uso de FVC removível ou temporário também pode ser considerado para pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral, acometidos por TEV nos últimos 30 dias, para os quais a anticoagulação precisa ser interrompida. As complicações dos FVCs são trombose do sítio de punção, oclusão da veia cava inferior, recorrência da TVP e síndrome pós-trombótica.

Embolectomia por cateter. Os pacientes que apresentam quadro grave, com instabilidade hemodinâmica significativa, contraindicações formais a trombolíticos ou que não responderam a essa terapia são candidatos à embolectomia.^{2,38} Pode-se realizar esse procedimento por meio de cateterismo percutâneo ou cirurgia aberta. A embolectomia pulmonar percutânea, sob fluoroscopia e realizada geralmente por radiologistas intervencionistas ou hemodinamicistas, possibilita fragmentação ou dissolução dos trombos. Infelizmente, essa técnica está disponível em poucos centros no Brasil. Ocorre redução aguda da resistência vascular pulmonar, podendo haver rápida melhora hemodinâmica independentemente do resultado angiográfico. Os êmbolos devem estar idealmente ao nível das artérias principais e lobares, a fim de minimizar complicações que podem ocorrer com a manipulação de artérias segmentares. Para os pacientes que não apresentam contraindicações, pode-se indicar o uso de trombolíticos locais concomitantemente, em geral alteplase (10 a 20 mg em bólus). Em centros com experiência, a efetividade em restaurar a perfusão comprometida é de 86,5%, e a taxa de complicações (arritmias cardíacas, reações ao contraste, tamponamento cardíaco e ruptura ou laceração da artéria pulmonar) é de menos de 10%.⁴⁹

Embolectomia cirúrgica. Indica-se a realização de embolectomia cirúrgica para os mesmos casos da realiza-

da por cateter, isto é, para pacientes com instabilidade hemodinâmica que não responderam ou não podem utilizar trombolíticos. Efetua-se a abordagem por esternotomia e sob circulação extracorpórea. O átrio direito pode ser aberto se houver trombo em trânsito, e o clampeamento aórtico é realizado se houver forame oval patente. A colocação concomitante de FVC é em geral recomendada antes ou em até 24 horas após o procedimento. Anteriormente, a embolectomia cirúrgica era associada a taxas muito altas de mortalidade (até 64%), bastante relacionada à seleção dos pacientes (praticamente moribundos). Hoje em dia, com o manejo agressivo dos pacientes e a decisão precoce de tratamento cirúrgico com indicação precisa, os resultados têm sido melhores, evidenciando mortalidade de 22%, sendo que a maioria dos óbitos ocorre em pacientes que apresentaram PCR.⁵⁰

Algoritmo de tratamento

A TEP é uma doença grave e potencialmente fatal, o que justifica iniciar o tratamento anticoagulante enquanto se realiza o processo diagnóstico. Se este descartar a possibilidade de TEP, a medicação é suspensa.

A estratificação de risco é essencial para a definição terapêutica de pacientes com TEP aguda, sendo a instabilidade hemodinâmica (choque circulatório ou PCR) o principal fator diferencial. Existem alguns escores prognósticos derivados de grandes estudos de coorte que podem auxiliar a definição de grupo de alto e de baixo risco, mas o seu uso ainda não foi validado para modificar o manejo dos pacientes. Os escores mais conhecidos são o de Genebra e o Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) simplificado, embora identifiquem adequadamente o grupo de baixo risco e apresentam muitos falso-positivos quando indicam um desfecho desfavorável.⁵¹ Os fatores de risco independentes para evolução desfavorável são câncer, ICC, pneumopatia crônica, TEV prévia, hipoxemia, hipotensão, taquicardia, TVP concomitante e idade avançada (mais de 80 anos).

Os pacientes com instabilidade hemodinâmica devem ser tratados agressivamente, em geral com trombolíticos por via sistêmica (estreptoquinase ou alteplase), se não houver contraindicações, seguidos de tratamento anticoagulante com HNF (já que em pacientes mais graves a evidência para HBPM e fondaparina são restritas). Para os casos de contraindicação aos trombolíticos, é indicada a realização de embolectomia por cateter ou cirúrgica, dependendo da disponibilidade local. Concomitantemente é geralmente recomendada a colocação de FVC inferior para esses pacientes.

Os pacientes sem instabilidade hemodinâmica devem ser subestratificados pelos achados de disfunção de VD (por sinais no ecocardiograma ou na própria angiotomografia computadorizada do tórax) e pela elevação de biomarcadores (troponina e peptídeos natriuréticos). Os indivíduos que não evidenciam nenhum desses fatores

apresentam excelente evolução com o uso de anticoagulantes isoladamente, sendo a mortalidade próxima a zero. Alguns desses pacientes podem ser escolhidos para realizar tratamento domiciliar se houver logística disponível. Já os pacientes com disfunção isolada de VD e biomarcadores elevados são um grupo muito heterogêneo. Pode-se considerar o uso de trombolíticos para os pacientes com sinais adicionais de gravidade já referidos, não rotineiramente, mas de forma individualizada. Entretanto, a maioria dos pacientes com disfunção de VD isolada apresenta evolução favorável somente com o uso de anticoagulantes, mas devem ser monitorados em nível hospitalar para a possibilidade de deterioração. Nos pacientes hemodinamicamente estáveis com contraindicação ao uso de anticoagulantes, deve-se inserir FVC, optando-se pelo tipo removível ou permanente conforme o contexto do paciente.

Após a confirmação do diagnóstico e a estabilização do paciente, deve-se iniciar o tratamento anticoagulante de manutenção, o qual pode ser realizado com AVK, HBPM, HNF e inibidores diretos da trombina. Os AVKs são os agentes mais utilizados, embora haja preferência para as HBPMs em pacientes com câncer. Quando se utiliza AVK, há necessidade de sobreposição com heparinas/fondaparina por, pelo menos, cinco dias e com INR maior do que 2 por dois dias consecutivos. O INR-alvo deve ser de 2,5 (entre 2 e 3). Embora estudos tenham observado benefício em manter a longo prazo INR entre 1,5 e 2 em relação ao placebo, também evidenciaram maior número de recorrência, não havendo redução na incidência de sangramentos.⁵²

O período de uso de anticoagulantes é variável, dependendo da existência de fatores de risco para recorrência (Tab. 113.4).^{2,31,38} Deve-se avaliar continuamente o risco-benefício de manter essa terapia e decidir com o paciente. Recomenda-se hoje em dia a dosagem de D-dímeros cerca de um mês após a suspensão da utilização de anticoagulantes.^{2,53} Nos pacientes com valores elevados, há maior risco de recorrência, embora o benefício de iniciar novamente o tratamento anticoagulante, apesar de intuitivamente óbvio, ainda não tenha sido comprovado.

Na Tabela 113.5, são apresentadas as principais recomendações terapêuticas para pacientes com TEP aguda e seus respectivos níveis de evidência, e, na Figura 113.10, um algoritmo para estratificação de risco e tratamento de casos de TEP aguda.^{2,31,38,39}

Prevenção

A profilaxia é a principal medida para reduzir a morbimortalidade pela TVP e pela TEP, já que não há diagnóstico em muitos casos ou não há tempo hábil para serem tratados. Casos como os de pós-operatório de prótese de joelho e AVC agudo podem apresentar incidência de até

TABELA 113.4 Recomendações para duração do tratamento anticoagulante em pacientes com TEP aguda*

Contexto	Duração recomendada do tratamento anticoagulante
Primeiro episódio de TEV provocada (associada a fatores de risco transitórios)	Três meses
Primeiro episódio de TEV não provocada	Pelo menos, três meses Se houver baixo risco de sangramento, considerar anticoagulação a longo prazo
Segundo episódio de TEV não provocada	A longo prazo
TEV associada a câncer	A longo prazo ou enquanto houver câncer ativo
TEV associada a trombofilias de alto risco**	A longo prazo
TEV associada a heterozigose para fator V de Leiden ou heterozigose para mutação do gene da protrombina ou hiper-homocisteinemia	Conforme contextos anteriores (essas trombofilias isoladamente não modificam a conduta)

*Considerar o equilíbrio entre o risco de recorrência da TEV e a chance de sangramento.
** As trombofilias de alto risco são homozigose para fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina, deficiência de proteína C ou S ou anti-trombina, síndrome antifosfolípido.

TABELA 113.5 Níveis de evidência das principais medidas terapêuticas para pacientes com TEP aguda

Conduta	Nível de evidência
Tratamento anticoagulante pleno enquanto se realiza exames diagnósticos quando há suspeita criteriosa de TEP	C
Administração de HBPM como tratamento de escolha para pacientes com TEP sem instabilidade hemodinâmica	A
Administração de HNF em infusão IV contínua, HNF SC em dose por peso ou fondaparina para tratamento inicial; alternativamente, usar a HBPM para pacientes sem instabilidade hemodinâmica	A
Uso de FVC para pacientes com contraindicações ou que apresentaram recorrência com a utilização de anticoagulantes	B
Uso rotineiro de FVC para pacientes com TEP aguda	B
Administração de HNF como anticoagulante de escolha para pacientes com quadro mais grave, isoladamente ou associada a trombolíticos	A
Administração de trombolíticos para pacientes com instabilidade hemodinâmica	A
Uso individualizado de trombolíticos para pacientes com disfunção de VD associada a outros fatores para evolução desfavorável	B
Não se recomenda o uso de trombolíticos de rotina da TEP aguda	B
Realização de embolectomia por cateter ou cirúrgica em pacientes instáveis que não podem utilizar ou não responderam ao uso de trombolíticos	C
Uso de AVK para o tratamento de manutenção para pacientes com TEP aguda	A
O INR-alvo para o uso de AVK deve ser de 2,5 (entre 2 e 3) independentemente da duração do anticoagulante	A
Uso de HBPM deve ser preferido ao de AVK para tratamento de manutenção de pacientes com câncer	B

80% de TEV se não forem realizadas condutas preventivas.⁵⁴ Há várias décadas já está comprovada a eficácia da profilaxia farmacológica, havendo redução de 50 a 80% da incidência de TEV, inicialmente com HNF em “minidose” e, na sequência, com HBPM, fondaparina e novos anticoagulantes.⁵⁵ Apesar desses resultados, vários

estudos comprovam que essas recomendações não são implementadas na prática.² Os pacientes hospitalizados devem ser avaliados em relação ao risco de TEV. A estratificação de pacientes cirúrgicos está bem estabelecida em três níveis, recomendando-se para os de baixo risco somente deambulação precoce e,

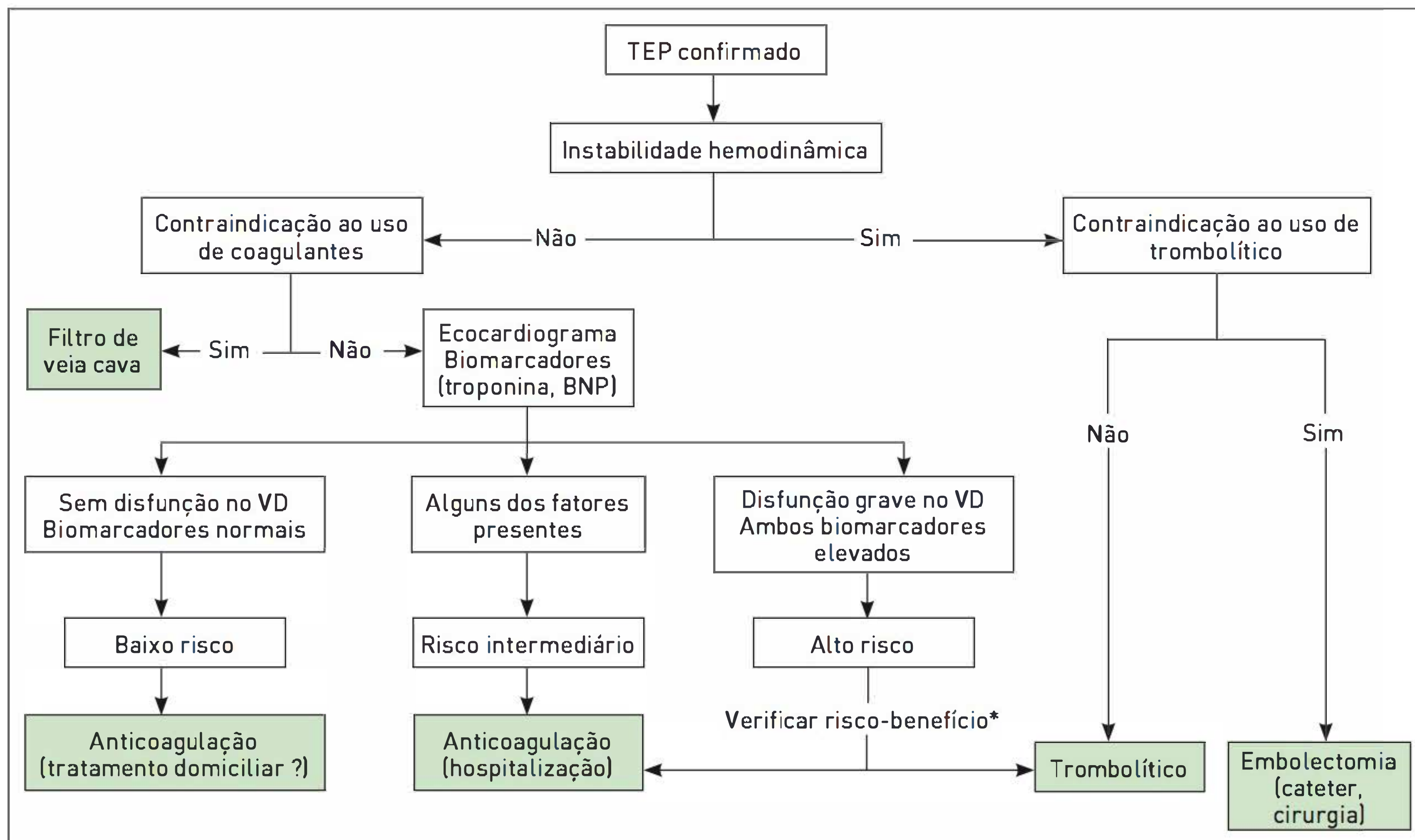


FIGURA 113.10

Algoritmo para tratamento de pacientes com TEP aguda.

para os demais, profilaxia farmacológica iniciada no dia anterior ao da cirurgia, cujas opções de medicamentos e doses variam conforme o risco –, se moderado ou alto. O grupo de pacientes clínicos é muito heterogêneo e de difícil estratificação. Os pacientes que apresentam alto risco definido são aqueles com imobilidade (por mais de dois dias, saindo do leito menos de 50% do tempo, descontando a noite e o período para o banho) associada a casos como de pós-operatório de cirurgias ortopédicas ou de ressecção de câncer, AVC agudo com paralisia de membros, TEV prévia e trombofilias. Os principais esquemas profiláticos disponíveis são HNF (5.000 UI, SC, a cada 8 ou 12 horas, embora seja questionada a diferença de eficácia entre elas), HBPM (enoxaparina, 40 mg, SC, a cada 24 horas; nadroparina, 2.850 UI a 5.700 UI, SC, a cada 24 horas; dalteparina, 2.500 a 5.000 UI, SC, a cada 24 horas), AVK (iniciado no dia anterior ou na noite da cirurgia, com INR-alvo entre 2 e 3) fondaparina (2,5 mg, SC, a cada 24 horas), dabigatrana (220 mg, VO, a cada 24 horas) e apixabana (5 mg, VO, a cada 24 horas). A dose deve ser maior em pacientes com obesidade mórbida (IMC maior do que 35 – enoxaparina, 40 mg, SC, a cada 12 horas).

As HNFs em “minidose” podem ser aplicadas de 1 a 2 horas antes da cirurgia, as HBPMs administradas 12 horas antes da cirurgia ou 12 a 24 horas após, tendo como alternativa iniciar metade da dose profilática alta

de 4 a 6 horas antes da cirurgia, atingindo a dose plena no dia seguinte, e fondaparina de 6 a 8 horas após o procedimento ou no dia seguinte. O período de realização da profilaxia é empiricamente determinado conforme a duração da imobilidade e demais fatores de risco, em geral de 7 a 10 dias. Recomenda-se medidas gerais (evitar roupas apertadas, fazer hidratação adequada e contração repetida das panturrilhas) para pacientes que realizarão viagens aéreas prolongadas (por mais de 8 horas), reservando medidas adicionais (meia elástica de compressão graduada [MECG] durante o voo ou HBPM antes da partida) em casos com fatores de risco adicional.

Se houver contraindicações, pode-se utilizar medidas mecânicas, como MECG em geral, abaixo do joelho com compressão entre 15 e 30 mmHg), compressão pneumática intermitente, bomba de pés ou, raramente, FVC removível/temporário. Nos casos de risco muito elevado, pode-se associar métodos farmacológicos e mecânicos. Não se deve utilizar ácido acetilsalicílico como profilaxia para TEV, e também não é recomendado o rastreamento de rotina por ultrassonografia Doppler venosa.

É importante considerar a manutenção da profilaxia após a alta hospitalar. Os pacientes que foram submetidos a cirurgias ortopédicas devem manter a tromboprophilaxia até 35 dias após a alta, e aqueles que realizaram cirurgia oncológica, por, pelo menos, 28 dias (Tab. 113.6).

TABELA 113.6 Estratificação de risco e correspondentes medidas profiláticas para pacientes com TEV

Risco	Baixo	Moderado	Alto
Pacientes clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que deambulam por mais de 50% do tempo	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes acamados• Maioria dos pacientes clínicos hospitalizados	<ul style="list-style-type: none">• História de TEV prévia• AVC com paralisia• Câncer ativo• Lesão na medula espinal• Trombofilias de alto risco²
Pacientes cirúrgicos	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que deambulam por mais de 50% do tempo• Cirurgias com anestesia geral de menos de 30 minutos	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes acamados• Maioria dos pacientes cirúrgicos	<ul style="list-style-type: none">• Cirurgias maiores com os fatores de risco citados acima• Cirurgia ortopédica maior³• Politraumatismo
Profilaxia farmacológica recomendada ¹	<ul style="list-style-type: none">• Deambulação precoce	<ul style="list-style-type: none">• HNF em minidose• HBPM• Fondaparina	<ul style="list-style-type: none">• HBPM• AVK• Fondaparina• Dabigatrana⁴• Apixabana⁴• Profilaxia farmacológica e medidas mecânicas

¹ Se a profilaxia farmacológica for contraindicada, pode-se utilizar medidas mecânicas (meias elásticas de compressão graduada e/ou compressão pneumática intermitente).

² As trombofilias de alto risco podem ocorrer em pacientes com deficiência de proteína C ou S ou antitrombina, homozigose para fator V de Leiden ou mutação do gene da protrombina, síndrome antifosfolípido.

³ São consideradas cirurgias ortopédicas maiores: prótese de quadril, prótese de joelho e correção de fratura de fêmur.

⁴ Dabigatrana e apixabana foram testadas até o momento somente em cirurgias ortopédicas.

Situações especiais

Período perioperatório. No manejo perioperatório de pacientes em uso regular de anticoagulantes orais, deve-se considerar os riscos de tromboembolia e complicações hemorrágicas associados a diferentes estratégias de anticoagulação. Enquanto o risco de sangramento está relacionado fundamentalmente com o local e o tipo de cirurgia, o risco de tromboembolia está ligado à indicação prévia para o uso regular de anticoagulantes, ao período decorrido desde o episódio de trombose, ao tipo de procedimento a ser realizado e ao caráter da cirurgia (eletiva ou de urgência). Os pacientes com TEV devem evitar, se possível, cirurgias durante o primeiro mês de tratamento, devido ao alto índice de recorrência. Nesses pacientes, se a cirurgia for imprescindível, deve-se suspender o uso de anticoagulante oral por quatro doses (ou utilizar vitamina K oral em baixa dose, 1 a 3 mg) e iniciar a administração de heparina quando o INR for menor do que 2, cessando a utilização de HNF seis horas antes do procedimento ou de HBPM 24 horas antes, reiniciando 12 horas após o procedimento conforme liberação da equipe cirúrgica.² Os novos anticoagulantes, como os inibidores diretos da trombina, são alternativas disponíveis. Nos casos de urgência, reverte-se os AVKs com vitamina K intravenosa e/ou uso de plasma fresco. Em casos em que há risco trombótico muito alto e contraindicação aos anticoagulantes, indica-se a colocação de FVC inferior removível. É

relevante também o uso de cateter peridural em relação ao uso de anticoagulantes, em dose terapêutica ou preventiva, pelo risco de hematoma espinal, sendo importante aguardar a redução do efeito anticoagulante para realizar a inserção e a retirada do cateter. Nesses casos, não se deve utilizar anti-inflamatórios não esteroides para não potencializar o sangramento. Em procedimentos odontológicos, os pacientes podem ser operados com INR na faixa terapêutica (no limite inferior ao do alvo) e utilizar agentes hemostáticos tópicos (p. ex., ácido tranexâmico).

TVP de membros superiores. A ocorrência de TVP em membros superiores está fortemente relacionada ao uso de cateteres venosos centrais (incluindo cateteres centrais de inserção periférica, cabos de marca-passo e similares), à realização de quimioterapia, trombofilia ou ao esforço vigoroso principalmente de membro dominante (síndrome de Paget-Schroetter). Entretanto, o risco de TEP da TVP em veia axilar ou subclávia parece ser menor do que o de TVP iliofemoral, ocorrendo em cerca de 10 a 15% dos pacientes, embora o risco de TEP fatal seja baixo.⁴ O principal achado é o edema do membro afetado. Em geral, o diagnóstico é realizado por meio de ultrassonografia venosa de compressão ou com Doppler e, em alguns casos, venorressonância magnética ou flebografia. A retirada do cateter imediatamente não é recomendada nas diretrizes, tendo em vista o risco de deslocamento do trombo. O tratamento típico é o anticoagulante, mantido por, pelo

menos, três meses. Também se pode utilizar trombolítico local por meio de infusão prolongada, angioplastia, trombectomia por cateter ou cirúrgica e colocação de FVC superior. A indicação de profilaxia é questionada, sendo que alguns autores recomendam (os consensos não) o uso de varfarina, 1 mg ao dia, sem monitoração, ou HBPM em pacientes que utilizam cateter central para quimioterapia. As complicações possíveis são recorrência de TVP, TEP, extensão local com síndrome de veia cava superior, síndrome pós-trombótica e raramente óbito.

TVP da panturrilha. A ocorrência de trombose venosa da panturrilha é frequente sobretudo nos pacientes com risco não tão elevado (esses últimos, em geral, desenvolvem TVP proximal). Nesse local, a trombose apresenta baixo risco de TEP (menor do que 5%), menos casos de recorrência e síndrome pós-trombótica, em geral é assintomática e raramente fatal.⁵⁶ Porém, em 15% dos casos, ocorre extensão proximal da trombose, sendo que, destes, 40 a 50% causaram TEP significativa. Essa progressão geralmente ocorre nos primeiros 14 dias do processo. Estabelece-se o diagnóstico em geral por ultrassonografia venosa. A conduta indicada como regra é o tratamento anticoagulante por 6 a 12 semanas, sobretudo para os indivíduos sintomáticos. Alternativamente, pode-se não indicar o uso de anticoagulantes para os pacientes e realizar a ultrassonografia Doppler venosa seriado (p. ex., em 3, 7 e 14 dias). Se não houver progressão para TVP iliofemoral, provavelmente haverá resolução espontânea com mínimo risco de TEP.

Gestação e lactação. O ciclo gravídico-puerperal é um período de risco para ocorrência de TEV (cinco vezes mais do que para a população em geral), sobretudo no último trimestre e no puerpério até seis semanas.² É mais difícil reconhecer os sintomas, e não há escore clínico validado. Estabelece-se o diagnóstico por ultrassonografia Doppler venosa nas pacientes com sintomas de TVP: pela cintilografia pulmonar perfusional naquelas com sintomas de TEP e por raio X de tórax normal e angiotomografia computadorizada de tórax naquelas com raio X anormal, sendo que, havendo resultados indeterminados, é possível associar esses métodos.⁵⁷ Não se recomenda a realização de dosagem de D-dímeros para descartar a possibilidade de TEP. O tratamento de escolha é o uso de HBPMs com monitoração pelo antifator Xa (semanal e, após estabilização, mensal, com alvo de 0,3 a 1,1 U/mL 3 a 6 horas após a dose).⁵⁸ O tratamento anticoagulante pleno deve ser mantido por, no mínimo, 30 dias, podendo, após, ser reduzida a dose da HBPM para um quarto sem monitoração ou manter a dose plena com monitoração. Quando as HBPMs não estão disponíveis, pode-se utilizar a HNF, SC, com dose ajustada pelo TTPa ou pela dosagem do antifator Xa. Deve-se manter a administração de anti-

coagulantes por, pelo menos, seis semanas após o parto, prolongando para, no mínimo, três meses nos casos de TEV durante o terceiro mês ou por mais tempo, variando de acordo com outros fatores de risco. Próximo ao parto, pode-se administrar HNF, IV, contínua e suspender a infusão seis horas antes do parto, ou manter o uso de HBPM e suspendê-lo 24 horas antes, reiniciando assim que possível. Os trombolíticos e os FVCs podem ser utilizados excepcionalmente. As pacientes com TEV prévia podem apresentar recorrência durante a gestação de até 11%, devendo realizar profilaxia preferencialmente com HBPM e monitoração do antifator Xa (a dose em geral precisa ser dobrada após a vigésima semana). Ressalta-se que o uso de cumarínicos são contraindicados na gravidez devido ao risco de embriopatia (condromalacia punctata e hemorragia fetal), mas podem ser indicados no puerpério. As HNFs e as HBPMs podem ser utilizadas na lactação.

Trombofilias. O estado trombofílico (i. é., a tendência à trombose) pode ser hereditário ou adquirido. A ocorrência de trombofilias hereditárias está ligada à produção anormal geneticamente determinada (qualitativa ou quantitativamente) de fatores relacionados à hemostasia. Já a trombofilia secundária é decorrente de alterações indiretas no mecanismo hemostático que favorecem a trombose e são provocadas por doenças ou condições, como as síndromes mieloproliferativas, as neoplasias malignas, a gravidez, o uso de anticoncepcionais orais, entre outras. Algumas delas, como a hiper-homocisteinemia, podem também ocorrer devido a alterações genéticas e/ou deficiência de ácido fólico e vitamina B₁₂. A trombofilia mais comum é a mutação do fator V de Leiden (R506Q), que ocorre em até 5% da população branca e em até 20% dos pacientes com TEV.² Fenotipicamente, ela induz resistência à proteína C. A mutação 20210A do gene da protrombina ocorre em cerca de 7% dos pacientes com TEV, sendo a segunda trombofilia hereditária mais comum. Não se recomenda avaliação de rotina para trombofilia.⁵⁹ Sugere-se investigação de trombofilia nas seguintes situações: TEV antes dos 60 anos (menos de 50 anos), história de TEV sem causa aparente ou recorrente, evento trombofílico em sítio incomum (não provocado, em membro superior, trombose de seio sagital) e história familiar de TEV principalmente em jovens. Realizar testes nos indivíduos para verificar se apresentam trombofilia com exames laboratoriais sofisticados é muito dispendioso, devendo a investigação ser racional, já que muitas vezes não irá alterar a conduta terapêutica. Sugere-se inicialmente avaliar as mutações do fator V de Leiden e a variante da protrombina (pela importância de sua prevalência nos estudos disponíveis), a hiper-homocisteinemia (pela possibilidade de tratamento vitamínico) e os anticorpos antifosfolípidos (pela importância na manutenção de intensidade e duração do tratamento preventivo), sendo

que todas as avaliações podem ser realizadas mesmo no momento do episódio agudo. Os demais testes, atividade da antitrombina, da proteína C e S, cuja prevalência nos pacientes com TEV é menor do que 0,5%, podem ser realizados na sequência (mas devem ser feitos pelo menos 30 dias após o episódio agudo e dependendo do anticoagulante utilizado). Em relação à trombofilia por câncer, não se deve realizar investigação extensa buscando neoplasia oculta, mas se pode, além de um exame clínico completo, realizar os exames recomendados para a idade (p. ex., mamografia, colonoscopia) e os demais conforme as alterações verificadas. Em casos de trombofilias de alto risco (homozigose para fator V de Leiden ou mutação da protrombina, ou heterozigose combinada, síndrome antifosfolípídeo, deficiência de proteína C ou S ou de antitrombina), deve-se manter o tratamento anticoagulante durante toda a vida se possível. As heterozigoses isoladas e a hiper-homocisteinemia não alteram o período de realização do tratamento anticoagulante geralmente recomendado.

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC). A incidência de HPTC após um episódio de TEP aguda é em torno de 5% em dois anos, embora em 50% dos casos não seja identificado um episódio prévio de TEP.^{2,39} Pode-se verificar anticoagulante lúpico em até 10% dos casos (achado mais comum). O principal sintoma é a dispneia progressiva, e a ocorrência de síncope é um sinal que deve alertar para a possibilidade de doença avançada. Em geral, o ecocardiograma gera suspeita pelos achados de hipertensão pulmonar. O exame de triagem é a cintilografia pulmonar perfusional, que, quando apresenta resultado normal, afasta o diagnóstico. Quando a cintilografia evidencia resultado anormal, a investigação é complementada pela angiotomografia computadorizada de tórax, arteriografia, cateterismo cardíaco direito e investigação de trombofilias/neoplasia. Todos os pacientes devem utilizar anticoagulantes, exceto se houver contraindicações. Para os casos de trombos centrais, o tratamento indicado é a tromboendarterectomia, geralmente com excelentes resultados. Nos casos de trombos periféricos, pode-se tentar o uso de fármacos específicos para hipertensão pulmonar, como prostaglandinas (epoprostenol, iloprost), inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, tadalafil) ou antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana, ambrisentana).⁴

EMBOLIAS PULMONARES NÃO TROMBOEMBÓLICAS

A embolia pulmonar não tromboembólica pode ocorrer por embolização para circulação pulmonar de células (adipócitos, hematopoiéticas, amnióticas, trofoblásticas, neoplásicas), bactérias, fungos, corpos estranhos ou gás.

Os mecanismos fisiopatológicos dessas entidades parecem ir além da simples obstrução mecânica, podendo provocar reação inflamatória pulmonar e sistêmica. As apresentações podem ser tanto agudas quanto crônicas, sendo necessário alto grau de suspeição. Na maior parte delas, o quadro é diverso da TEP aguda. O resumo de etiologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento das principais embolias pulmonares não tromboembólicas está apresentado na Tabela 113.7.^{4,31,60}

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresentou quadro clínico de provável TEP aguda (escore de Wells de 4,5). Nessa situação, a dosagem de D-dímero não descartou a possibilidade de TEP com segurança e não deveria ter sido solicitada. A conduta mais indicada para essa paciente era a realização direta de um exame de imagem para diagnóstico de TEP. Não é incomum que os sintomas de TEP sejam transitórios, tendo em vista os mecanismos adaptativos e a depuração dos mediadores liberados (serotonina e tromboxano). A apresentação clínica foi de síndrome pleurítica, relacionada, em pacientes sem doença cardiopulmonar prévia, a tromboembolias mais periféricas e de menor repercussão. A recorrência que ocorreu, devido à TEP não tratada, foi mais grave, havendo hipoxemia significativa. Na CTI, a paciente realizou tratamento anticoagulante com heparina não fracionada e angiotomografia computadorizada de tórax, a qual evidenciou TEP extensa (Fig. 113.11). Em 48 horas, a paciente teve alta da CTI e, em uma semana, do hospital, apresentando-se assintomática e utilizando anticoagulante oral.



FIGURA 113.11
Angiotomografia de tórax com trombos centrais bilaterais (setas).

TABELA 113.7 Embolias pulmonares não trombóticas

Tipo	Contexto	Manifestações clínicas	Métodos diagnósticos	Tratamento*
Gasosa (venosa)	<ul style="list-style-type: none">• Cirurgias (neurológica, laparoscópicas, otorrinolaringológicas)• Cateter venoso central (inserção, remoção)• VM invasiva	<ul style="list-style-type: none">• Dispneia súbita• Colapso cardiovascular• Sintomas neurológicos, se houver embolia paradoxal	<ul style="list-style-type: none">• Ecocardiografia: método de escolha• TC de tórax: confiável apenas em casos de embolias gasosas maiores• Cintilografia e arteriografia: defeitos perfusionais transitórios	<ul style="list-style-type: none">• Posição supina• Cessação da entrada de ar• Oxigênio em altas concentrações (100%)• Aspiração por cateter venoso central
Gordurosa	<ul style="list-style-type: none">• Fraturas de ossos longos e pelve• Cirurgias ortopédicas, lipoaspiração	<ul style="list-style-type: none">• Tríade (50%)• Disfunção respiratória• Alteração neurológica (confusão, coma)• Petéquias	<ul style="list-style-type: none">• Raio X de tórax inicialmente normal, após, infiltrado alveolar• TC de tórax com infiltrado em vidro despolido e consolidações• Material lipídico encontrado no sangue, escarro, urina, LBA, mas não essencial para o diagnóstico	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento de suporte• Corticoide: uso profilático em pacientes com alto risco para embolia gordurosa• Estabilização precoce das fraturas
Neoplásica	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia de órgãos sólidos (mama, pulmão, estômago, colo)	<ul style="list-style-type: none">• Normalmente neoplasia já conhecida• Dispneia progressiva• Sinais de <i>cor pulmonale</i>	<ul style="list-style-type: none">• Principal medida é afastar TEP• Raio X de tórax normal em paciente dispneico com câncer deve gerar suspeita de embolia neoplásica• Cintilografia perfusional com padrão moteado (múltiplos defeitos subsegmentares) – sinal do contorno• Coleta de sangue da via distal de cateter da artéria pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento de suporte• Quimioterapia em casos de neoplasias sensíveis (coriocarcinoma, mama, tumor de Wilms)• Ressecção da lesão primária (rim, coriocarcinoma, mixoma atrial)
Séptica	<ul style="list-style-type: none">• Endocardite bacteriana de cavidades direitas• Uso de cateteres venosos centrais• Uso de drogas IV• Infecções pélvicas ou de cabeça/pescoço (síndrome de Lemierre)	<ul style="list-style-type: none">• Febre• Sintomas respiratórios• Achados relacionados ao sítio de origem da infecção• Manifestações da embolização para outros órgãos	<ul style="list-style-type: none">• Hemoculturas para bactérias aeróbias, anaeróbias e fungos• Raio X e TC de tórax com lesões bilaterais (infiltrados esparsos, nódulos cavitados, derrame pleural)• Ecocardiograma (transesofágico) se houver suspeita de endocardite	<ul style="list-style-type: none">• Antimicrobianos em doses elevadas (apropriadas aos microrganismos presumidos)• Remoção de cateteres centrais• Anticoagulação (controversa)• Manejo da fonte da infecção
Outras embolias ²	<p>Conforme o contexto</p> <ul style="list-style-type: none">• Líquido amniótico – gestação• Particulados – uso de drogas IV, colocação de silicone, fragmento de cateteres• Esquistossomose – embolia dos ovos (mas não é a patogênese principal)• Hidatidose – ruptura de cistos nas cavidades cardíacas direitas	<ul style="list-style-type: none">• O tempo de instalação depende da quantidade e do tipo de material embolizado• Dispneia é o sintoma predominante	<ul style="list-style-type: none">• Em geral, diagnóstico clínico – sintomas/sinais compatíveis, contexto clínico e exclusão de outros diagnósticos• Biópsia transbrônquica ou cirúrgica com análise específica do material amostrado	<ul style="list-style-type: none">• Tratamento de suporte na maioria dos casos

TC, tomografia computadorizada; VM, ventilação mecânica; LBA, lavado broncoalveolar.
* Em todos os casos, o tratamento também envolve manejo respiratório e hemodinâmico.

REFERÊNCIAS

- Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2009;34(2):452-74.
- Terra-Filho M, Menna-Barreto SS; Comissão de Circulação Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Recomendações para o manejo da tromboembolia pulmonar, 2010. *J Bras Pneumol*. 2010;36 Suppl 1:S1-68.
- Kawabata VS. Diagnóstico e tratamento da embolia do pulmão. In: Schettino G, Cardoso LF, Mattar Jr J, Torggler Filho F, editores. *Paciente crítico: diagnóstico e tratamento - Hospital Sírio Libanês*. Barueri: Manole; 2006. p. 370-8.
- Weiz JI. Pulmonary embolism. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 596-603.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8.
- Menna Barreto SS, Cerski MR, Gazzana MB, Stefani SD, Rossi R. Tromboembolia pulmonar em necropsias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 1985-1995. *J Pneumol*. 1997;23(3):131-6.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122(4):1440-56.
- Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009;23(5):225-9.
- Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48(1):23-33.
- Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121(3):877-905.
- Menna Barreto SSM, Gazzana MB, John AB. Embolia pulmonar. PROAMI: programa de atualização em medicina intensiva. 2006;4(1):67-120.
- Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006;129(1):192-7.
- Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1247-56.
- Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their pre-senting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974-9.
- Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL, et al. Does this patient have pulmonary embolism. *JAMA*. 2003;290(21):2849-58.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005.
- van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing and computed tomography. *JAMA*. 2006;295(2):172-9.
- Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1247-55.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pre-test probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.
- Gazzana MB, John AB, Menna Barreto SSM. Tromboembolia pulmonar. In: Xavier RM, Dora JM, Souza CFM, Barros E, organizadores. *Laboratório na prática clínica: consulta rápida*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.p. 674-85.
- Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(9):1018-25.
- Kurt OK, Alpar S, Sipit T, Guven SF, Erturk H, Demirel MK, et al. The diagnostic role of capnography in pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2010;28(4):460-5.
- Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. 2010;340:c1475.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):589-602.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2002;136(9):691-700.
- Goldhaber S, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.
- Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1387-93.
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-27.
- Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;109(12 Suppl 1):I9-14.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
- Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43.
- Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331(7511):259.

34. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
35. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006;296(8):935-42.
36. Erkens PMG, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(9):CD001100.
37. van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003074.
38. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
39. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(16):1788-830.
40. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
41. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2167-77.
42. Bhuvaneshwaran JS, Premchand RK, Iyengar SS, Rajeev K, Chabra CB, Padmanabhan TN, et al. Tenecteplase in the treatment of acute pulmonary thrombo-embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(4):445-8.
43. Dong BR, Hao Q, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004437.
44. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
45. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143-50.
46. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. A randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137(2):254-62.
47. British Committee for Standards in Haematology Writing Group; Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol*. 2006;134(6):590-5.
48. Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(2):187-8.
49. Todoran TM, Sobieszczyk P. Catheter-based therapies for massive pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(5):429-37.
50. Samoukovic G, Malas T, deVarennnes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(3):265-70.
51. Hunt JM, Bull TM. Clinical review of pulmonary embolism: diagnosis, prognosis, and treatment. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1203-22.
52. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349(7):631-9.
53. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1780-9.
54. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Treatment and prevention. *Chest*. 2002;122(5):1801-17.
55. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
56. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):550-61.
57. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boisselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1200-8.
58. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010;375(9713):500-12.
59. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31(3):275-81.
60. Gazzana MB, John AB, Menna Barreto SS. Embolia pulmonar de natureza não tromboembólica. In: Menna Barreto SS, Fiterman J, Lima MA, organizadores. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: manual de prática pneumológica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.444-52.

PSIQUIATRIA

114.	Ansiedade generalizada	953
	Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	
115.	Depressão	956
	Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	
116.	Transtorno bipolar	961
	Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	
117.	Transtorno do pânico	966
	Lucas Lovato, Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima	



Ansiedade generalizada

Lucas Lovato

Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 40 anos, relata insônia ao seu clínico. O médico já acompanha a paciente há alguns anos e percebe que ela está preocupada sempre que realiza exames ou necessita de alguma medicação. Ao ser questionada sobre essa preocupação, afirma que desde a faculdade sente-se ansiosa em relação a vários assuntos, tais como trabalhos que precisa entregar, finanças no final do mês (mesmo sem nunca ter tido problemas financeiros), assuntos de família com os quais suas irmãs lidam de forma mais tranquila ou mesmo questões do dia a dia. Ela relata que vir ao médico é um problema, pois precisa desmarcar compromissos, não sabe como vai fazer para buscar os filhos na escola, tem que chegar na hora marcada, etc. Às vezes sente dor de cabeça e tensão muscular com tanta preocupação. Ela diz não ver necessidade de realizar rituais para aliviar as preocupações ou as crises espontâneas de medo intenso. A paciente sente que seu modo de ser a sobrecarrega e, nos últimos meses, tem-se sentido cansada e triste.

DEFINIÇÃO

O principal sintoma do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é a preocupação excessiva e crônica, difícil de ser controlada, relacionada a diversas áreas que fazem parte do cotidiano normal das pessoas. Associados a ela, há uma série de sintomas físicos e psicológicos. Para o clínico, os pacientes podem apresentar queixas de fadiga, insônia, irritabilidade, tensão muscular e sintomas somáticos. O TAG está associado a incapacidades, redução na qualidade de vida, automedicação, suicídio e um alto uso do sistema de saúde.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de TAG ao longo da vida é de cerca de 6%. Afeta mulheres com mais frequência (2:1) e está relacionado a uma alta prevalência de comorbidades psiquiátricas (68%), sendo as mais comuns depressão, outros transtornos de ansiedade e abuso de substâncias.² Em geral, apresenta-se inicialmente em pacientes por volta dos 30 anos.³

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Os fatores etiológicos e os fisiopatológicos do TAG estão entre os menos estudados nos transtornos de ansiedade. Especula-se que alterações na estrutura e na função da amígdala, como ocorre também em casos de outros transtornos em que o medo é o sintoma central, podem estar associadas ao TAG. Anormalidades no complexo GABA-benzodiazepínico e serotoninérgico também parecem estar implicadas nesse transtorno. Como em outros transtornos psiquiátricos, a hipótese de uma etiologia mediada por vulnerabilidade genética e fatores ambientais é a mais aventada.^{3,4}

■ Hereditariedade

A herdabilidade e a genética do TAG são ainda pouco estudadas. A literatura aponta para uma maior prevalência em famílias que já apresentam o transtorno.⁴

SINAIS E SINTOMAS

Os Critérios diagnósticos para TAG são:²

- Excessiva ansiedade e preocupação (expectativa apreensiva) durante, no mínimo, seis meses a respeito de uma série de atividades da vida diária.
- Reconhecimento da dificuldade para controlar as preocupações.
- Ansiedades e preocupações associadas a, pelo menos, três dos seguintes sintomas: inquietude, sensação de "estar no limite", cansaço, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular, distúrbios do sono.
- Os sintomas não devem estar relacionados a outros transtornos psiquiátricos ou clínicos.
- Há sofrimento e prejuízo associado aos sintomas.

Algumas perguntas que podem auxiliar a triagem de pacientes com TAG:²

- Com que tipo de coisas você se preocupa?
- Você se preocupa de forma excessiva com situações do cotidiano, por exemplo, família, saúde, trabalho, dinheiro?
- As pessoas próximas o veem como preocupado demais?
- É difícil controlar suas preocupações? Elas dificultam o sono e/ou o fazem sentir-se fisicamente doente, cansado?

Sob perspectiva cognitiva, o TAG apresenta algumas características que o diferenciam dos demais transtornos de ansiedade. Nesses pacientes, existem, de modo geral, mais cognições relacionadas a confrontos interpessoais, competência, aceitação e preocupações com os outros ou com questões menores. Os pacientes com transtorno do pânico, por exemplo, apresentam mais preocupações relacionadas a sintomas físicos. Distorções nos processamentos da informação também caracterizam o TAG: tendência a selecionar e registrar informações relacionadas a ameaças e dificuldades perante o confronto com ambiguidades. A metapreocupação (preocupação com a própria preocupação) soma-se aos demais sintomas.⁴

DIAGNÓSTICO

A existência de outros transtornos psiquiátricos deve sempre ser avaliada se houver hipótese diagnóstica de TAG em um paciente, devido ao elevado grau de comorbidade (inclusive com o transtorno de humor bipolar). Alguns transtornos clínicos também devem ser descartados, como doenças endócrinas ou cardiológicas, reação a determinado medicamento ou síndrome de retirada.

TRATAMENTO

Medicamentos antidepressivos devem ser administrados inicialmente em doses baixas, pois podem piorar a ansiedade e assustar o paciente. Por exemplo, iniciar com meio ou um quarto de comprimido de paroxetina, 20 mg.

Farmacoterapia ^{2,3,5,6}

Tratamentos de primeira linha:

- ISRS*, venlafaxina, mirtazapina, duloxetina, pregabalina.
- Os antidepressivos, além de reduzirem os sintomas do TAG, tratam também o transtorno depressivo frequentemente associado.
- Apesar do alívio rápido e significativo dos sintomas com benzodiazepínicos, estudos sugerem que, após quatro a seis semanas, seus efeitos não sejam superiores aos do placebo. Podem ser utilizados em situações agudas ou durante períodos curtos (até 4 semanas).
- O tempo de resposta dos sintomas ao tratamento em geral é mais longo que o da depressão, ao menos 6 a 12 semanas.
- Recomenda-se manter o tratamento durante, pelo menos, um ano, possivelmente muitos pacientes necessitarão de tratamento por mais tempo.

Terapia cognitivo-comportamental (TCC)^{2,3}

- É mais efetiva na redução dos sintomas de TAG do que terapias não específicas.
- A redução de sintomas pode ser comparada ao benefício do tratamento com medicação.
- Mantém benefícios a longo prazo.
- Pode ser realizada de forma individual ou em grupo.
- Alguns elementos da TCC no TAG são os seguintes: técnicas de relaxamento, psicoeducação (explicações sobre o transtorno e o tratamento, leituras), intervenções cognitivas (reavaliação das crenças, questões a respeito de tolerância à incerteza e perfeccionismo, probabilidades e realidade a respeito das preocupações), exposições (desenvolvimento gradual de tolerância diante das situações de ansiedade), técnicas para regular a emoção (estratégias de relaxamento),

* ISRS, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

técnicas e estratégias de resolução de problemas e prevenção de recaídas.

do paciente são importantes na escolha do medicamento. Pode-se indicar também TCC.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro descrito é típico de TAG. É importante ressaltar que o diagnóstico dificilmente será estabelecido se o médico não cogitar a ocorrência do transtorno, nem fizer perguntas mais específicas. Existem diversas queixas físicas que, se medicadas de forma sintomática, não resolvem o problema. Deve-se descartar a possibilidade de a preocupação estar relacionada a outro transtorno de ansiedade (compulsões e crises espontâneas de ansiedade são negadas) e investigar depressão. Embora essa paciente tenha se sentido triste (pode-se investigar mais especificamente episódio depressivo maior) nos últimos meses, ela apresenta o quadro de preocupações há mais tempo. Devido a associação de sintomas de TAG e sintomas depressivos, um antidepressivo é uma boa opção de tratamento (excluindo-se sempre o transtorno do humor bipolar). Os efeitos colaterais e as especificidades

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. rev. Washington: APA; 2000.
2. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry. 2006;51(8 Suppl 2):9S-91S.
3. Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, Bandelow B, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312.
4. Hales RE, Yudofsky SC, editores. Tratado de psiquiatria clínica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
5. Taylor D, Paton C, Kapur S. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust and Oxleas NHS Foundation Trust: prescribing guidelines. 10th ed. London: Informa Healthcare; 2009.
6. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):839-54.

Depressão

Lucas Lovato

Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 53 anos, há três meses realizou mastectomia radical direita por câncer de mama. Durante o esvaziamento axilar, ocorreu lesão nervosa, que causou déficit motor e dor crônica no membro superior do mesmo lado. Terminou o tratamento oncológico restante e, atualmente, utiliza tamoxifeno. O mastologista observa a tristeza e o desânimo da paciente, que está 4 kg mais magra desde sua última revisão, mas ele não relaciona a perda de peso à causa clínica. A paciente relata dificuldade para iniciar o sono e mostra desesperança quanto ao futuro. O médico pensa: "será uma reação normal, esperada? Há situações difíceis mesmo! Se fosse comigo, também estaria mal? Vale a pena medicar se há problemas reais? Será que sou eu que devo abordar depressão?"

DEFINIÇÃO

A depressão é uma doença crônica e de elevada prevalência. Causa sofrimento para o indivíduo, para a sua família e prejuízos à sociedade. Estima-se que, em 20 anos, ela seja a sua segunda causa de incapacidade no mundo. Além de seus prejuízos diretos, também pode piorar o prognóstico de outras doenças médicas, como já bem estabelecido em sua associação com a doença cardiovascular e com outras doenças crônicas. Constata-se, atualmente, que esse transtorno em geral é subdiagnosticado e subtratado. É importante que o reconhecimento da depressão e, ao menos, noções básicas de seu tratamento façam parte do conhecimento médico em sua formação e prática clínica habitual.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de depressão maior ao longo da vida, observada em um estudo epidemiológico americano, foi de 16,2%.³ A idade mais frequente de apresentação inicial dos sintomas é entre os 25 e os 30 anos, e as mulheres são duas vezes mais afetadas do que os homens. Há fre-

quente ocorrência de comorbidade com transtornos de ansiedade, uso de substâncias e transtornos de controle de impulsos. Um risco significativo para o desenvolvimento de um episódio depressivo é já ter apresentado depressão maior. Um episódio depressivo implica um risco de 50% de um novo; dois ou mais episódios, 70 a 90%.^{4,5} Um estudo brasileiro verificou depressão maior em 29% de pacientes hospitalizados por motivos clínicos. Em algumas populações portadoras de doenças clínicas crônicas, os índices dos diversos graus de depressão são bastante altos (60% dos pacientes oncológicos, cerca de 30% dos pacientes com doença renal, 43% de portadores de HIV, cerca de 20% dos portadores de artrite reumatoide, entre outros).^{6,7} Entre os tipos de depressão, 30 a 60% são resistentes (realmente não responsivas a doses e períodos adequados de antidepressivos) aos tratamentos habituais, sendo necessárias condutas mais elaboradas/específicas.⁷

ETIOLOGIA

Sobre a etiologia da depressão, discute-se atualmente interações entre o genótipo (herança genética que pode conferir vulnerabilidade ou não vulnerabilidade) e o

ambiente (estressores aos quais todos os indivíduos são expostos ao longo da vida, mas de modo diferente quanto à intensidade e ao tempo de duração). Somando-se ao que é geneticamente herdado, ocorrem modificações no epigenoma após o nascimento. Essas são direcionadas por experiências/situações de vida, que também influenciam na determinação final de um fenótipo depressivo. Entre os fatores externos de proteção ou vulnerabilidade ao transtorno depressivo, o estilo parental (atitudes dos cuidadores que geram um clima emocional na criança) apresenta influência significativa.⁷

PATOGÊNESE

A patogênese da depressão envolve teorias sobre anormalidades relacionadas às aminas biogênicas, à regulação neuroendócrina e aos sistemas cerebrais específicos. A serotonina é um importante regulador do sono, do apetite, da temperatura corporal, do metabolismo e da libido. Além de participar da regulação do ritmo circadiano e inibir a agressividade, há uma menor quantidade de seus metabólitos na urina e no líquido cerebrospinal de pacientes deprimidos. A noradrenalina está relacionada a sintomas depressivos como anergia, anedonia e redução da libido; a dopamina, ainda que seja improvável sua relação primária com a depressão, tem apresentado papel relacionado a alguns aspectos desse transtorno em observações experimentais; o glutamato, que exerce uma função importante na excitabilidade sináptica e age na plasticidade cerebral, mostra-se alterado em pacientes deprimidos. A hiperati-

vidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal em casos de depressão é um dos achados mais consistentes na psiquiatria. Os pacientes deprimidos apresentam concentrações elevadas de cortisol no plasma, na urina e no líquido cerebrospinal. Sugere-se que sejam áreas cerebrais relacionadas aos transtornos depressivos os gânglios da base, o sistema límbico e o hipotálamo.⁷

HEREDITARIEDADE

Há cerca de duas a três vezes mais risco de ocorrer depressão em familiares de primeiro grau de pacientes deprimidos do que na população em geral. Esse risco é ainda maior se o parentesco for com uma pessoa com depressão recorrente e apresentação inicialmente precoce. Entre 21 a 45% da variância fenotípica da depressão é atribuída a fatores genéticos.^{4,7}

SINAIS E SINTOMAS

Conforme o DSM-IV-TR, as principais características apresentadas por pacientes com depressão e seu período de duração são apresentados na Tabela 115.1.⁸

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de transtornos depressivos é clínico. É importante realizar o diagnóstico diferencial com o trans-

TABELA 115.1 Principais características e seu período de duração de acordo com o transtorno depressivo

Transtorno	Principais características	Período de duração
Depressão maior	Humor deprimido ou perda do prazer ou do interesse e, ao menos, quatro dos seguintes sintomas: alteração de apetite, peso, sono ou atividade psicomotora; diminuição de energia; sentimentos de culpa ou inutilidade; redução na capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões; pensamentos de morte, ideação suicida ou tentativa de suicídio. Esses sintomas devem apresentar início recente ou piora de forma significativa. Ocorre também sofrimento emocional e prejuízo social ou ocupacional.	Ocorrem na maioria dos dias ou na maior parte do dia por, no mínimo, duas semanas.
Distímia	Humor deprimido e dois ou mais dos seguintes sintomas: diminuição do apetite ou hiperfagia; insônia ou aumento no período de sono; baixa energia ou fadiga; baixa autoestima; pouca concentração ou dificuldade em tomar decisões; sentimentos de desesperança. Durante um período de dois anos, não há ausência dos sintomas por mais de dois meses. Os sintomas não se encaixam em um transtorno depressivo maior crônico ou residual. Há sofrimento e prejuízo por esses sintomas. Outros sintomas também podem fazer parte desse transtorno, tais como sentimentos de inadequação, pessimismo, desespero, perda generalizada por interesses e atividades gratificantes, retraimento social, sentimentos de culpa, preocupações com o passado, cansaço, sentimentos subjetivos de raiva e irritabilidade, diminuição na eficiência e produtividade, dificuldades em pensar, dificuldades de memória.	Os sintomas devem ocorrer na maior parte do dia ou na maioria dos dias por, no mínimo, dois anos.

torno bipolar e com sintomas depressivos secundários a causas clínicas ou medicamentos. O transtorno bipolar pode manifestar-se inicialmente apenas por depressão, e o uso de antidepressivos sem um estabilizador de humor associado pode desencadear em pacientes bipolares uma “virada” maníaca.

TRATAMENTO

Os princípios gerais para o tratamento de pacientes com depressão podem ser verificados no Quadro 115.1.^{5,9} Os principais fármacos utilizados para o tratamento de pacientes com depressão estão listados a seguir.^{5,9}

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)

Como já definido pelo nome, os ISRSs bloqueiam seletivamente a recaptação da serotonina (5-HT) nos neurônios pré-sinápticos, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica. Sua ação seletiva faz com que apresente pouco efeito sobre outros receptores, havendo poucos efeitos colaterais. São medicamentos relativamente seguros no que diz respeito à possibilidade de intoxicação. De modo geral, seus principais paraefeitos são cefaleia, náuseas, diminuição da libido, orgasmo retardado e insônia/sonolência (Tab. 115.2).

Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina) realizam sua ação antidepressiva por inibir a recaptação da norepinefrina, da serotonina e, em menor grau, da dopamina. Sua atuação

QUADRO 115.1 Princípios gerais para o tratamento de pacientes com depressão

- O tratamento objetiva remitir os sintomas; os quadros residuais são fator de risco para depressões futuras.
- O tratamento farmacológico é possivelmente mais efetivo em pacientes com sintomas mais graves, no mínimo moderados.
- Em pacientes com sintomas mais leves, é possível que os efeitos colaterais sejam superiores aos potenciais benefícios.
- Em casos de transtorno distímico, há benefício do tratamento farmacológico.
- O principal efeito antidepressivo de um medicamento ocorre a partir da segunda semana de tratamento.
- Após o período de duas semanas, se não houver sinal de resposta, ver o paciente semanalmente por uma ou duas semanas; se permanecer sem resposta, considerar aumento da dose.
- O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) tem sido recomendado como primeira linha de tratamento por seu perfil de tolerância e eficácia.
- Entre os ISRSs, não há diferença em relação à ação antidepressiva.
- A escolha do medicamento é realizada por especificidades individuais relacionadas a perfil de efeitos colaterais, perfil de interações medicamentosas, custos, etc.
- Em um episódio único, utiliza-se o tratamento por 6 a 12 meses a partir da recuperação dos sintomas; em casos de múltiplos episódios, no mínimo dois anos.
- Os pacientes devem ser orientados quanto a sintomas de retirada.
- Os pacientes devem ser orientados em relação à possibilidade de “virada” maníaca no caso de apresentarem um transtorno bipolar que não foi identificado.

também em receptores histamínicos, colinérgicos e adrenérgicos é responsável por seus efeitos colaterais. Alguns

TABELA 115.2 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, doses e especificidades para o tratamento de pacientes com depressão

ISRS	Doses	Especificidades
Fluoxetina	20-40 mg/dia	Meia-vida longa, cerca de 2-3 dias. Inibidor forte do 2D6 e moderado do 1A2 e 2C19. Possíveis interações devem ser observadas.
Paroxetina	20-60 mg/dia	Inibidor forte do 2D6. Pode causar sonolência; nesse caso, deve ser administrado à noite. Devido à sua meia-vida curta, frequentemente causa síndrome de retirada. Apresenta potente ação na recaptação da serotonina e intenso efeito ansiolítico.
Sertralina	50-200 mg/dia	Apresenta tolerabilidade e segurança, inibidor fraco/moderado de alguns citocromos. É considerado um dos antidepressivos mais seguros para ser utilizado durante a amamentação (mesmo assim, com cautela e cuidados).
Citalopram	20-60 mg/dia	Sua ação discreta sobre o P450 2D6 e aparente não inibição das enzimas 1A2, 2C19 e 3A4 o tornam seguro em termos de interação com outros medicamentos.
Escitalopram	10-20 mg/dia	Também apresenta baixa probabilidade de interação medicamentosa.
Fluvoxamina	50 – 300 mg/dia	Pode causar aumento de enzimas hepáticas. Sendo um inibidor forte do 1A2 e do 2C19, as interações medicamentosas devem ser consideradas.

estudos apontam a sua possibilidade de ser mais eficaz em casos graves de depressão, ainda assim, a literatura discute seu uso como medicamento de primeira linha devido aos efeitos colaterais e à possibilidade de intoxicação grave com doses relativamente baixas (p. ex., mais de 1 g para a amitriptilina). Em média, suas doses terapêuticas variam em torno de 150 mg/dia, sendo um pouco menores para a nortriptilina: 75 mg/dia (apresenta uma relação dose-efeito curvilínea; concentrações plasmáticas superiores perdem o efeito antidepressivo). Os principais efeitos colaterais observados durante o uso desses medicamentos são boca seca, constipação, retenção urinária, dificuldade na acomodação visual e midríase, ganho de peso, sedação, disfunção sexual, ortostase, anormalidades da condução cardíaca e, em pacientes idosos, *delirium*. Algumas contraindicações relacionadas ao uso da maioria desses medicamentos são infarto recente e distúrbios da condução cardíaca, retenção urinária e íleo paralítico e glaucoma de ângulo fechado. A nortriptilina apresenta melhor tolerabilidade do que os demais, menos ganho de peso e menos efeitos sobre o sistema cardiovascular. Interações medicamentosas devem ser observadas.

Outros antidepressivos

Existem diversos outros antidepressivos que também podem ser utilizados como de primeira linha (Tab. 115.3).

- Nos casos leves a moderados de depressão, o uso de antidepressivos apresenta menos evidências. Para essas situações, as modalidades de psicoterapia breve (terapia interpessoal e terapia cognitivo-comportamental [TCC]) talvez sejam opções mais adequadas.
- Se não houver resposta satisfatória com a abordagem inicial, existem várias estratégias que podem ser seguidas: troca do antidepressivo, potencialização do tratamento e combinações de medicamentos.
- Caso ocorram sintomas graves, recomenda-se a associação de medicamentos com TCC.
- A eletroconvulsoterapia é um recurso eficaz no tratamento de pacientes com depressão, podendo ser indicada se houver resistência ao tratamento, em situações específicas (resposta prévia, necessidade

TABELA 115.3 Outros antidepressivos, doses e especificidades para o tratamento de pacientes com depressão

Medicamento	Doses	Especificidades
Venlafaxina	75-300 mg/dia	Inibidor da serotonina e noradrenalina (IRSN). Estudos apontam uma maior taxa de resposta e remissão quando comparado aos ISRSs. Pode causar elevação da pressão arterial, em especial em doses superiores a 225 mg/dia. Deve-se ter cuidado quanto a sintomas de retirada.
Duoloxetina	60-120 mg/dia	ISRN. Há evidência de superioridade (em doses de 120 mg/dia) em relação aos ISRSs no tratamento de DM. Apresenta benefício em casos de transtornos dolorosos. É contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, renal e/ou cardíaca grave. Causa sintomas de retirada. É um inibidor potente do 2D6.
Desvenlafaxina	50-100 mg/dia	IRSN. Apresenta baixo potencial de interações medicamentosas.
Agomelatina	25-50 mg/dia	Age nos receptores de melatonina, estabilizando o ritmo circadiano. Melhora o padrão de sono e apresenta poucos paraefeitos sexuais. Sua administração requer cuidados em pacientes com algum grau de insuficiência renal e é contraindicado em pacientes com doença hepática. É contraindicado seu uso concomitante ao de inibidores potentes do 1A2. É necessário realizar controle de transaminases.
Tianeptina	25-50 mg/dia	Molécula derivada dos tricíclicos, é segura quanto a efeitos colaterais. Farmacocinética pouco alterada pelo álcool ou por cirrose.
Bupropiona	150-300 mg/dia	Age na dopamina e na noradrenalina. Apresenta poucos efeitos colaterais sexuais e de ganho de peso. É contraindicada para pacientes com epilepsia.
Mirtazapina	15-45 mg/dia	IRSN. Perfil favorável em relação a interações medicamentosas. Pode ocasionar sedação e aumento de peso. Sua contraindicação é relativa em pacientes com glaucoma.
Trazodona	150-600 mg/dia	É considerada um antidepressivo atípico e um antagonista serotoninérgico. Em doses baixas, é utilizada como hipnótico; em doses mais altas, a sedação pode ser um efeito colateral. Priapismo é relatado com alguma frequência.
Reboxetina	4-12 mg/dia	Inibidor da noradrenalina. Perfil favorável em relação a interações. É contraindicado para pacientes com glaucoma.

IRSN, inibidor seletivo da recaptção da serotonina e da noradrenalina.

de resposta rápida, sintomas psicóticos, etc.) ou por preferência do paciente.

- Quando ocorrem sintomas psicóticos concomitantemente a um episódio depressivo, indica-se o uso associado de um antipsicótico.
- O transtorno bipolar pode ser confundido com depressão unipolar. Por isso, o médico deve estar sempre atento e reavaliar periodicamente o diagnóstico.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Como anteriormente citado, o transtorno depressivo é prevalente em pacientes clínicos e pode piorar o prognóstico de muitos deles. Se o médico está com dúvida quanto à ocorrência da doença psiquiátrica, o paciente e sua família também estão. No caso em questão, embora a paciente não relate diretamente, os sintomas depressivos são evidentes. Cabe ao médico guiar a entrevista e avaliar corretamente ou, ao menos, encaminhá-la ao psiquiatra. Deve-se considerar sempre o diagnóstico diferencial com transtorno bipolar. Ao escolher um antidepressivo, deve-se revisar as interações medicamentosas, nesse caso especificamente, com o tamoxifeno – enquanto alguns antidepressivos podem reduzir de forma significativa seu efeito, outros são bem tolerados.

REFERÊNCIAS

1. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66(6):802-13.
2. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-3105.
4. Hales RE, Yudofsky SC, editores. Tratado de psiquiatria clínica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
5. Taylor D, Paton C, Kapur S. The South London and Maudsley NHS Foundation Trust and Oxleas NHS Foundation Trust: prescribing guidelines. 10th ed. London: Informa Healthcare; 2009.
6. Ferreira MH, Colombo ES, Guimarães PS, Soeiro RE, Dalgalarondo P, Botega NJ. Suicide risk among inpatients at a university general hospital. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(1):51-4.
7. Lacerda ALT, Quarantini LC, Miranda-Scippa AMA, Del Porto JA, organizadores. Depressão: do neurônio ao funcionamento social. Porto Alegre: Artmed; 2009.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. rev. Washington: APA; 2000.
9. Cordioli AV, organizador. Psicofármacos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.

Transtorno bipolar

Lucas Lovato

Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima

CASO CLÍNICO

O médico da unidade de tratamento intensivo (UTI) de trauma fica surpreso com o paciente do leito E. Ao perguntar como ele estava, o paciente relata altivamente: "Muito bem! Pronto para outra". É seu terceiro pós-operatório de laparotomia após trauma fechado por queda (havia caído do telhado de sua casa, onde estava arrumando a calha). Durante a cirurgia, foi realizada esplenectomia e rafia hepática. Também estava com fixador externo na perna direita, onde apresentava fratura, e aguardava cirurgia eletiva. Durante o *round*, uma enfermeira reclamou da irritabilidade e da falta de educação do paciente, e outra relatou que ele estava fazendo planos futuros, falando sobre o dinheiro que havia acumulado em suas contas bancárias e que havia feito insinuações sexuais a ela. O médico percebe as alterações de comportamento, refaz os exames clínicos e os neurológicos. Ao conversar com a família, é informado que o paciente apresenta transtorno do humor bipolar, estava sem utilizar seus medicamentos há cerca de 30 dias e que a queda ocorreu em uma situação em que o paciente mostrou-se indignado e resolveu consertar a calha durante a noite.

DEFINIÇÃO

O transtorno do humor bipolar (THB) faz parte das doenças do humor. Embora seus sintomas já sejam descritos de forma bastante consistente desde a Grécia Antiga, a medicina avançou em seu entendimento nas últimas décadas. Examinar os aspectos que distinguem transtorno do humor bipolar de transtornos unipolares, entender suas diferentes formas de apresentação, diagnosticar estados mistos e realizar diagnósticos diferenciais com outras doenças permanece sendo um desafio ao médico. Para iniciar o entendimento do THB, são apresentados, na Tabela 116.1, alguns conceitos básicos:¹⁻³

Humor – É o tom prevalente do sentimento mantido por uma pessoa ao longo do tempo. Pode ser observado no que é verbalizado, no comportamento ou em aspectos da linguagem não verbal. Observações

pontuais podem não definir o humor, é importante que se realize uma "linha do tempo" do humor de um paciente, observar mudanças, fatores causais, entrevistar pessoas que convivem com ele. Algumas formas de como o humor pode ser descritos são: ansioso, triste, deprimido, irritado, eufórico, culpado, enfurecido e agressivo, entre outros.

Classificação

A partir dos conceitos de estados de humor, pode-se classificar os transtornos do humor (de modo básico) como apresentados na Tabela 116.2.

Além dessas classificações, o paciente ainda pode ser diagnosticado como portador de ciclotimia (sintomas hipomaníacos e depressivos que não preenchem os critérios para depressão maior) ou de THB SOE (sem outra especificação), quando os critérios não se enquadram

TABELA 116.1 Conceitos básicos de estados de humor

Conceito/Humor	Principais características	Período de duração
Depressão maior	Humor deprimido ou perda do prazer ou do interesse e, ao menos, quatro dos seguintes sintomas: alteração de apetite, peso, sono ou atividade psicomotora; diminuição de energia; sentimentos de culpa ou inutilidade; redução na capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões; pensamentos de morte, ideação suicida ou tentativa de suicídio. Esses sintomas devem apresentar início recente ou piora de forma significativa. Ocorre também sofrimento emocional e prejuízo social ou ocupacional.	Ocorrem na maioria dos dias ou na maior parte do dia por, no mínimo, duas semanas.
Mania	Humor anormal, persistentemente intenso, expansivo ou irritado e, ao menos, três dos seguintes sintomas: autoestima inflada ou grandiosa; diminuição da necessidade de sono; necessidade de falar; fuga de ideias, distração aumentada; realização de mais atividades dirigidas a certos objetivos; agitação psicomotora; aumento do envolvimento em atividades prazerosas, mas com potencial de prejuízo. Se o humor for irritável e não elevado, o critério exige quatro dos sintomas anteriormente citados. Esses sintomas causam prejuízo acentuado, podem necessitar de hospitalização ou apresentar aspectos psicóticos.	No mínimo, uma semana ou graves a ponto de necessitar de internação.
Hipomania	Os critérios são basicamente os mesmos da mania, entretanto a intensidade dos sintomas não é suficientemente grave para causar prejuízo acentuado e não apresenta aspectos psicóticos.	No mínimo, quatro dias.
Episódio misto	Os critérios são tanto para mania quanto para depressão maior. Há uma mistura de sintomas desses dois estados de humor.	No mínimo, uma semana.

TABELA 116.2 Classificação dos transtornos de humor

Transtorno	Características
Transtorno bipolar tipo I	Ao longo da vida, ao menos um episódio de mania com ou sem episódio depressivo maior
Transtorno bipolar tipo II	Ao longo da vida, ao menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo maior sem sintomas psicóticos
Transtorno depressivo/unipolar	Ao longo da vida, ao menos um episódio depressivo maior, sem a presença de mania nem hipomania

exatamente nos anteriormente citados. Os sintomas de humor não devem estar relacionados ao uso de substâncias, medicamentos ou causas orgânicas.¹

EPIDEMIOLOGIA

O transtorno bipolar tipo I afeta cerca de 1% da população, não havendo variação entre indivíduos de diferentes sexos; já o transtorno bipolar tipo II, em torno de 1,1% da população, ocorrendo de forma mais frequente em mulheres. Se ampliados os conceitos e considerados os transtornos do espectro bipolar, verifica-se uma prevalência entre 3 e 8,3%. Em geral, o transtorno do tipo I apresenta-se em indivíduos com cerca de 18 anos, e o

do tipo II, naqueles com aproximadamente 20 anos. O primeiro episódio geralmente é depressivo, e essa fase também costuma ser a predominante do transtorno (por esse motivo é frequentemente confundido com a depressão unipolar, cujo tratamento pode agravar o THB). O risco de suicídio é 15 vezes maior do que o da população em geral. Entre os portadores, 7 a 15% cometem suicídio, que, em geral, ocorre mais comumente em fases mistas e depressivas. Os transtornos psiquiátricos comórbidos mais comuns são os de ansiedade e o uso abusivo de álcool ou substâncias.^{2,3}

ETIOLOGIA/PATOGÊNESE

O THB apresenta uma patogênese complexa e ainda pouco entendida. Hoje, há estudos acerca das cinco principais áreas relacionadas à etiologia, ao desenvolvimento, à fisiologia e ao curso do THB: área molecular (genes de suscetibilidade e genes protetores), celular (alterações em neurotransmissores e neuropeptídeos), sistemas cerebrais específicos (conectividade sináptica, neuroplasticidade, sobrevivência celular), comportamento (cognição, afeto, sensorio-motor) e fatores ambientais. O quadro clínico específico e sua patogênese são resultados da interação dinâmica entre essas áreas, de possíveis alterações e, ainda, dos mecanismos de *feedback* fisiológico envolvidos na tentativa de compensar os desequilíbrios primários. Dessa forma, o indivíduo portador de genes suscetíveis

apresenta desequilíbrios nos sistemas de neurotransmissores e neuropeptídeos (noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA, glutamato, BDNF, proteínas G, entre outros) em determinados circuitos cerebrais (amígdala, estruturas límbicas, córtex orbital e pré-frontal, cíngulo anterior, tálamo e regiões relacionadas aos gânglios da base), o que desencadeia os sintomas clínicos do THB. Fatores sociais/ambientais, como estresse, trauma, uso de substâncias e alterações do ritmo circadiano, também influenciam o desenvolvimento e o curso da doença. Privação de sono, por exemplo, pode provocar recaídas, sobretudo em casos de mania.²

HEREDITARIEDADE

A hereditariedade tem sido indicada como uma preditora em casos de THB. Os familiares de primeiro grau de portadores apresentam um risco cerca de 10 vezes maior do que em indivíduos sem a doença na família. Existem também evidências da relação genética entre o THB e a depressão maior.²

SINAIS E SINTOMAS

Os principais critérios diagnósticos, conforme o DSM-IV,¹ já foram citados. Alguns pontos relevantes relacionam-se ao curso da THB, pois quase todos os pacientes apresentam recorrência da doença ao longo da vida, e os episódios maníacos em geral são mais breves do que os depressivos ou os mistos. Estressores graves de vida possivelmente interagem com a vulnerabilidade, colaborando com o desencadeamento da doença e com a ocorrência de recidivas.

DIAGNÓSTICO

É um desafio a realização dos diagnósticos diferenciais do THB. Existem condições médicas e uma série de substâncias/medicamentos que podem causar síndromes maníacas (Quadros 116.1 e 116.2). Outro ponto importante é saber quando um paciente se apresenta em um período depressivo. Nesse caso, é necessário considerar (além, é claro, de uma história bem definida de mania ou hipomania) que se deve pensar no diagnóstico diferencial entre um THB e um transtorno depressivo unipolar (Quadro 116.3).^{2,3}

Em um paciente com sintomas depressivos, deve-se realizar o diagnóstico diferencial entre transtorno bipolar e depressão unipolar. A conduta a ser tomada é diferente para cada uma dessas situações.

QUADRO 116.1 Condições médicas que podem causar síndromes maníacas ou depressivas

- Neurológicas** – trauma craniencefálico, acidente vascular cerebral, demências, esclerose múltipla, encefalite.
- Metabólicas** – porfiria, distúrbios dos eletrólitos, doença de Wilson, excesso/deficiência de vitaminas, intoxicação por metais pesados.
- Gastrintestinais** – encefalopatia hepática, cirrose, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn.
- Autoimune** – lúpus, artrite.
- Endócrinas** – doenças da tireoide e paratireoide.

QUADRO 116.2 Alguns medicamentos/substâncias que podem causar mania

- Anabolizantes
- Anfetaminas
- Antidepressivos
- Narcóticos
- Teofilina
- Zidovudina
- Interferon
- L-dopa
- Bromocriptina
- Corticoides
- Hormônios da tireoide

QUADRO 116.3 Dados que podem auxiliar na diferenciação entre depressão unipolar e bipolar

- Depressão bipolar** – apresentação inicial mais precoce e aguda, mais episódios, igual em homens e mulheres, sintomas depressivos atípicos (hipersonia, ganho de peso, humor reativo a eventos positivos), maior probabilidade de sintomas psicóticos, história familiar de THB.
- Depressão unipolar** – apresentação inicial mais tardia e gradual, menos episódios, mais frequente em mulheres, sintomas depressivos típicos (insônia, perda de peso, anedonia), sintomas psicóticos menos frequentes, história familiar de depressão.

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento de pacientes com THB é reduzir a taxa de morbidade e mortalidade dessa doença. De modo geral, o tratamento divide-se em intervenções para as situações agudas e para a manutenção/prevenção de novos episódios (Quadros 116.4, 116.5, 116.6, 116.7, e 116.8).⁴⁻⁶

O risco de suicídio em casos de THB é reduzido com uma adequada conduta medicamentosa, possivelmente com lítio.

Os antidepressivos podem acelerar a frequência das oscilações de humor.

É possível que o THB comprometa a plasticidade e a resiliência celular. Seu tratamento não apenas deve

enfocar sintomas agudos, mas prevenir a disfunção celular consequente.

QUADRO 116.4 Princípios gerais para definição da abordagem terapêutica

Deve-se avaliar:

- Risco de suicídio.
- Risco da auto e heteroagressão.
- Necessidade de internação psiquiátrica.
- Situações de exposição (risco financeiro ou moral, exposição sexual).
- Cuidados para o paciente que está internado.

QUADRO 116.5 Tratamento da mania aguda

- Suspender o uso de antidepressivos e medicamentos que possam elevar o humor (estimulantes).
- Reduzir estímulos ambientais/estruturar rotina.
- Adiar decisões importantes que devem ser tomadas pelo paciente para um momento em que estiver mais crítico.
- Iniciar tratamento antimaníaco.
- Primeira linha – lítio, ácido valproico, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XR, aripiprazol, ziprasidona, lítio ou ácido valproico + antipsicótico atípico (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol).
- Segunda linha – carbamazepina, eletroconvulsoterapia, lítio + ácido valproico, asenapina, lítio + ácido valproico + asenapina, paliperidona.
- Terceira linha – haloperidol, clorpromazina, lítio ou ácido valproico + haloperidol, lítio + carbamazepina, clozapina.
- Benzodiazepínicos – podem ser utilizados em associação e durante períodos curtos no tratamento de transtornos graves/agudos do comportamento.

QUADRO 116.6 Tratamento da depressão bipolar

- Suspender o uso de medicamentos que estejam deprimindo o humor (antipsicóticos típicos, anti-hipertensivos, corticoides).
- Iniciar ou otimizar um agente para depressão bipolar
 - Primeira linha – lítio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XR, lítio ou ácido valproico + ISRS, olanzapina e ISRS, lítio + ácido valproico, lítio ou ácido valproico + bupropiona.
 - Segunda linha – quetiapina + ISRS, ácido valproico, lítio ou ácido valproico + lamotrigina, uso adjunto de modafinil.
 - Terceira linha – carbamazepina, olanzapina, lítio + carbamazepina, lítio + pramipexol, lítio ou ácido valproico + venlafaxina, lítio + IMAO, eletroconvulsoterapia, lítio ou ácido valproico ou antipsicótico atípico + antidepressivo tricíclico, lítio ou ácido valproico ou carbamazepina + ISRS e lamotrigina, uso adjunto de riluzol, uso adjunto de topiramato, uso adjunto de ácido eicosapentaenoico (ômega 3). É possível que o THB comprometa a plasticidade e a resiliência celular. Seu tratamento não apenas deve focar sintomas agudos, mas prevenir a disfunção celular consequente.

QUADRO 116.7 Tratamento de manutenção

- **Primeira linha** – lítio, ácido valproico, olanzapina, lamotrigina em monoterapia (eficácia limitada na prevenção da mania), quetiapina, lítio ou ácido valproico e quetiapina, risperidona LA, uso adjunto de risperidona LA, aripiprazol (em especial na prevenção da mania), uso adjunto de ziprasidona.
- **Segunda linha** – carbamazepina, lítio e ácido valproico, lítio e carbamazepina, lítio ou ácido valproico e olanzapina, lítio e risperidona, lítio e lamotrigina, olanzapina e fluoxetina.
- **Terceira linha** – uso adjunto de fenitoína, uso adjunto de clozapina, eletroconvulsoterapia, uso adjunto de topiramato, uso adjunto de ômega 3, uso adjunto de oxcarbazepina, uso adjunto de gabapentina.

QUADRO 116.8 Cuidados médicos no tratamento de pacientes com THB

- Os pacientes com THB apresentam o dobro do índice de mortalidade da população em geral.
- Esse excesso ocorre devido a causas naturais, estando a principal relacionada ao risco cardiovascular.
- Para pacientes com THB, deve-se estabelecer alguns parâmetros básicos a serem observados antes do início do tratamento e ao longo dele: circunferência abdominal, índice de massa corporal, pressão sanguínea, hemograma, leucograma, plaquetas, ureia, creatinina, eletrólitos, enzimas hepáticas, glicemia, colesterol, triglicerídeos.
- Devem ser realizados alguns cuidados especiais se houver alguma comorbidade clínica.
- Paraefeitos e complicações relacionadas aos medicamentos utilizados devem sempre ser explicados.
- Cuidados específicos no uso de cada medicamento devem ser observados.
- Deve-se considerar, prever e observar a possibilidade de interações medicamentosas sempre.
- Deve-se atentar quanto à possibilidade de gravidez, ao uso de contraceptivos e às interações medicamentosas com anticoncepcionais.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Com certa frequência, o THB manifesta-se no paciente clínico em uma situação de internação hospitalar. Nesse caso, percebem-se sintomas eufóricos que podem causar problemas significativos para o paciente, para os demais doentes da unidade e para a própria equipe.

Antes de julgar o comportamento do paciente, é importante que se avalie a alteração de conduta. Para o paciente em questão, possivelmente o próprio quadro psiquiátrico causou a situação do trauma. O clínico procurou inicialmente descartar alguma causa orgânica de mania (trauma cerebral, hidrocefalia de pressão normal, *delirium* devido à causa clínica), refazendo o exame clínico e o neurológico.

A história relatada pela família é importante. Nessa situação, possivelmente o clínico e o psiquiatra terão que trabalhar juntos, pois muitas questões precisam ser respondidas. Quais os cuidados necessários para o paciente maníaco que não pode sair da UTI ou mesmo de um leito clínico? Diagnosticada mania aguda em um paciente com necessidades clínicas específicas, quais medicamentos podem ser utilizados? Quais as possibilidades de interações medicamentosas ou lesão em órgão específico?

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. rev. Washington: APA; 2000.

2. Goodwin FK, Jamison KR. Doença Maníaco-Depressiva: transtorno bipolar e depressão recorrente. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.

3. Hales RE, Yudofsky SC, editores. Tratado de psiquiatria clínica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

4. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11(6):559-95.

5. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009;11(3):225-55.

6. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;(439):27-46.

Transtorno do pânico

Lucas Lovato

Pedro Antônio Schmidt do Prado Lima

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 42 anos, compareceu à emergência médica relatando falta de ar, taquicardia, sudorese intensa, tremores e forte medo de morrer. Desde os 20 anos, apresentava crises como essa, que, inclusive, a impediam de ir a determinados lugares sozinha, como supermercados, ou utilizar transporte coletivo, pois tinha medo de que elas se manifestassem novamente. Mesmo com esse comportamento, denominado por ela de restritivo, não vinha apresentando os ataques há alguns anos. No último mês, contudo, realizou tratamento para uma infecção urinária grave, em que foi necessária a administração durante vários dias de antibiótico, e ainda estava em acompanhamento. Nos primeiros dias de apresentação dos sintomas urinários, a paciente sentiu-se ansiosa em determinado dia, mas verificou que estava com febre alta e procurou auxílio médico. Ao iniciar o tratamento, também apresentou medo de tomar o medicamento e passar mal e relata que o médico ficou um pouco irritado com suas perguntas. Sempre que tomava o antibiótico, apresentava uma sensação de desconforto e prestava atenção para verificar se não manifestava alguma reação. Na emergência, o médico solicitou hemograma, exame qualitativo de urina, eletrólitos e realizou um exame físico completo.

DEFINIÇÃO

O transtorno do pânico (TP) é uma doença prevalente que envolve a avaliação de sintomas físicos e emocionais. Seus portadores sofrem com prejuízo no ambiente social e de trabalho, assim como na qualidade de vida. O TP é uma condição que se apresenta no consultório do psiquiatra, do clínico e em emergências médicas, por vezes tornando-se um desafio devido à necessidade de diagnósticos diferenciais. Para o entendimento do TP, são importantes três definições: ataque de pânico, transtorno do pânico e agorafobia (Quadro 117.1).

EPIDEMIOLOGIA

Um estudo americano¹ verificou prevalência ao longo da vida de 22,7% para, ao menos, um ataque de pânico

isolado, 3,7% para transtorno do pânico sem agorafobia, 1,1% para transtorno do pânico com agorafobia e 0,8% para agorafobia sem transtorno do pânico (situação em que ocorreram ataques de pânico isolados o suficiente para que o indivíduo desenvolvesse agorafobia em relação à determinada situação). A ocorrência de agorafobia foi associada à maior gravidade do transtorno, prejuízo e comorbidades. A idade de apresentação inicial dos sintomas é em geral antes de 25 anos, e essa condição é mais frequente em mulheres. Comumente o TP é associado a outros transtornos psiquiátricos (p. ex., transtornos de ansiedade, depressão, transtorno de humor bipolar e abuso de substâncias), mas também tem sido associado a doenças clínicas (p. ex., cardiovasculares, respiratórias, cefaleias, síndrome do intestino irritável, anormalidades do vestibulo). O risco de suicídio é maior em casos de associação entre TP e depressão.

QUADRO 117.1 Definições importantes para o entendimento do transtorno do pânico

Ataque de pânico – Período de intensa ansiedade, medo e desconforto. Faz parte do transtorno do pânico, mas também ocorre em outros transtornos de ansiedade (necessidade de diagnóstico diferencial), outros transtornos psiquiátricos (p. ex., transtornos por uso de substâncias) ou mesmo em situações emocionais intensas (avaliar contexto) (Quadro 117.2).

Transtorno de pânico – Desenvolve-se quando os ataques de pânico passam a ser recorrentes. O paciente receia a ocorrência de novos ataques, surgem preocupações com possíveis consequências das crises de ansiedade (medo de perder o controle, de doenças, de enlouquecer) e os sintomas causam mudança significativa nos hábitos e nos comportamentos até então rotineiros.

Agorafobia – Desenvolve-se em geral como consequência dos ataques de pânico. Caracteriza-se por medo antecipatório e comportamentos de esquiva (evitação de situações). O paciente adota comportamentos motivados pelo medo de desenvolver os sintomas da crise de pânico. Com frequência, o paciente planeja suas atividades, pensando em como e onde pode buscar auxílio se algo lhe acontecer e em como pode escapar de determinada situação que julga perigosa. As situações em que o paciente apresentou as crises de pânico são associadas a elas, e há ansiedade em enfrentá-las novamente ou evitação (p. ex., tendo apresentado crise dentro de um ônibus, tenta não mais realizar essa atividade). Nessa situação, é comum observar-se um acompanhante fóbico – pessoa com quem o paciente se sente seguro e passa a estabelecer uma relação de dependência para diversas atividades.

QUADRO 117.2 Definição para ataque de pânico

É um período de intenso temor ou desconforto. Quatro ou mais dos seguintes sintomas desenvolvem-se abruptamente (pico em cerca de 10 minutos):

- palpitações ou taquicardia;
- sudorese;
- tremores ou abalos musculares;
- sensação de falta de ar ou sufocamento;
- sensações de asfixia;
- dor ou desconforto torácico;
- náusea ou desconforto abdominal;
- sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio;
- desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (distanciamento de si mesmo);
- medo de perder o controle ou enlouquecer;
- medo de morrer;
- parestesias;
- calafrios ou ondas de calor.

HEREDITARIEDADE

Entre os transtornos de ansiedade, o TP é considerado o de maior probabilidade de herança genética. Os

parentes de primeiro grau de um paciente com essa condição apresentam risco até sete vezes maior de desenvolver os sintomas. Estudos em gêmeos² sugerem que entre 30 a 40% da vulnerabilidade para o TP pode ser decorrente de fatores genéticos. Há diferentes genes associados ao TP, possivelmente em uma combinação de polimorfismos.

SINAIS E SINTOMAS

Além dos sintomas já citados, existe um modelo cognitivo-comportamental por meio do qual se pode entender o caso do paciente. De acordo com essa teoria, os ataques de pânico são originados por interpretações distorcidas e catastróficas a respeito de determinadas sensações corporais. A taquicardia normal de quem sobe uma escada ou a sudorese de um dia quente podem ser interpretadas como sinal de alerta de que há algum perigo – um infarto, por exemplo. As interpretações e reações podem intensificar ainda mais a ansiedade e a sensação de desconforto. A hiperventilação (frequente nos ataques de pânico) pode causar alcalose metabólica, piorando o desconforto físico e gerando outras interpretações catastróficas. O indivíduo vulnerável fica apreensivo à possibilidade de novos ataques após um primeiro, pois cada crise intensifica o medo e a rede de interpretações do que a causou e de suas consequências. O medo antecipatório faz com que o paciente evite situações que causem os sintomas físicos (p. ex., exercícios) e situações e locais que ele associe como desencadeadores da crise (p. ex., se ocorreram sintomas dentro de um supermercado, ele passa a evitar esse lugar) (Fig. 117.1).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pacientes com TP é eminentemente clínico, conforme o quadro de sintomas anteriormente descrito. É importante que se realize o diagnóstico diferencial com uma série de doenças clínicas que podem cursar com sintomas semelhantes ou mesmo sintomas de pânico. Além disso, deve-se considerar que a presença do diagnóstico do transtorno do pânico não exclui a presença de uma doença clínica (Quadro 117.3).

O fato de o paciente apresentar TP não significa que não tenha uma doença clínica.

- O TP é uma doença, e o sofrimento causado é real e muito intenso.
- Não se deve menosprezar as sensações relatadas.
- A aliança terapêutica é importante no tratamento.

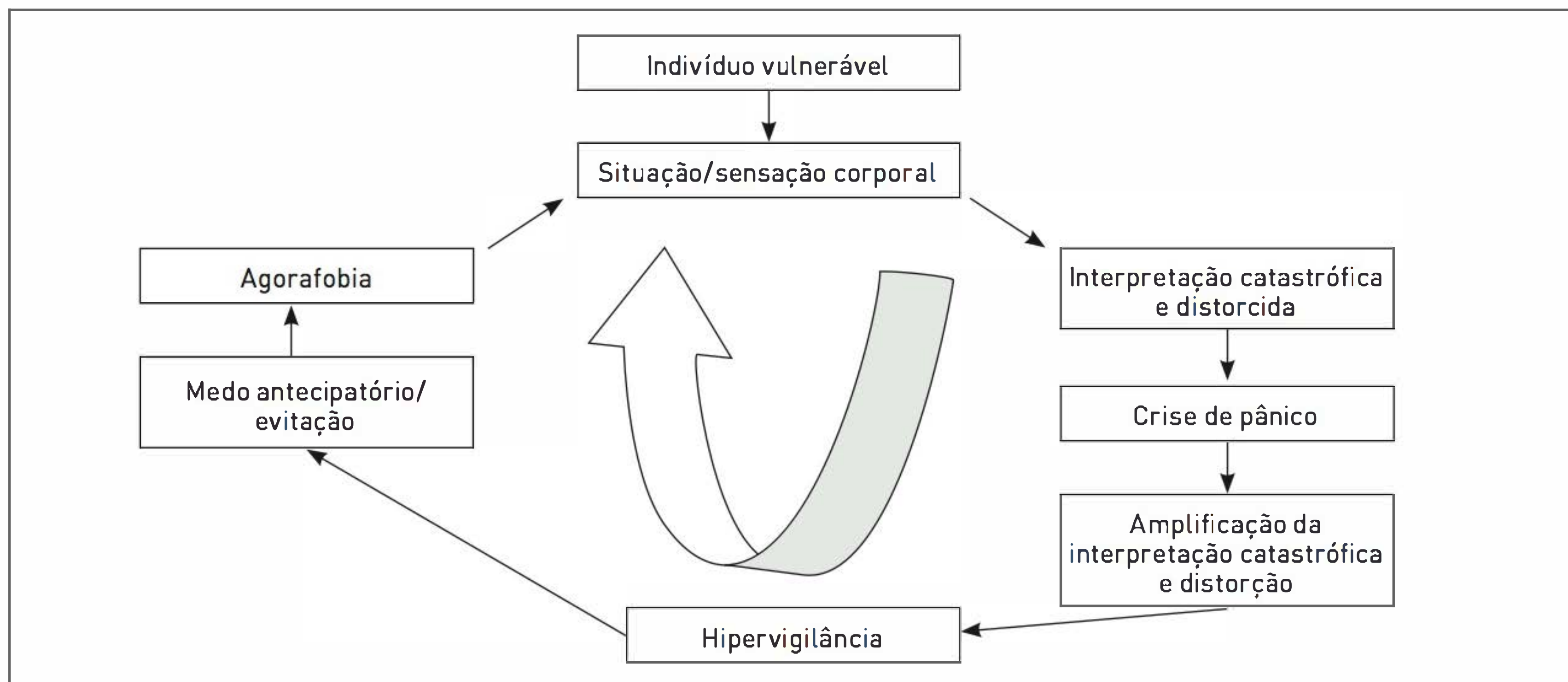


FIGURA 117.1

Modelo cognitivo-comportamental de paciente vulnerável ao transtorno do pânico.

QUADRO 117.3 Doenças clínicas que podem cursar com sintomas de ansiedade/pânico ou que podem apresentar sintomas em que é necessária a realização de diagnóstico diferencial

- Endócrinas – hipo/hipertireoidismo, hipoglicemia, feocromocitoma
- Cardiovasculares – arritmias, insuficiência cardíaca, embolia, prolapso da valva mitral
- Pulmonares – asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pneumonia
- Metabólicas – diabetes, porfiria
- Neurológicas – enxaqueca, epilepsia, encefalite
- Hematológicas – anemia, deficiências vitamínicas
- Gastrointestinais – síndrome do intestino irritável, úlcera péptica
- Infecções – infecções urinárias, bacteriemias
- Abstinência – drogas, benzodiazepínicos

TRATAMENTO

■ Fármacos

Os principais fármacos utilizados no tratamento de pacientes com TP estão listados na Tabela 117.1.

■ Psicoeducação

- Esclarecer que não é uma doença clínica.
- Explicar sobre a possibilidade de tratamento.
- Orientar sobre como lidar com os sintomas.
- Orientar sobre leituras e busca de informações.
- Responder questões trazidas pelo paciente.

■ Terapia cognitivo-comportamental (TCC)

- Resultados agudos eficazes e ganhos duradouros em casos de TP (estudos evidenciam manutenção dos benefícios após dois anos do tratamento e menor índice de recaídas).
- Boa relação entre custo e benefício, duração de cerca de 12 sessões.
- Pode ser realizada individualmente ou em grupos.
- A falta de profissionais realmente treinados e a dificuldade de acesso a eles pode ser um problema.

■ Técnicas da TCC

- Enfrentamento da ansiedade (técnicas de respiração abdominal e relaxamento muscular utilizadas para controlar sintomas físicos das crises de pânico).
- Técnicas cognitivas que trabalham as interpretações catastróficas e distorcidas.
- Técnicas de exposição (p. ex., exposição às sensações físicas, às situações e aos locais evitados) utilizadas para dessensibilização de medos adquiridos (sempre inicia das tarefas mais fáceis para as mais difíceis).

■ Escolhendo o tratamento

Atualmente, não há uma evidência exata da superioridade de uma modalidade terapêutica (farmacológica ou psicoterápica) sobre a outra. Cada uma apresenta vantagens ou desvantagens. Dessa forma, a escolha do tratamento pode ser realizada levando-se em conta fatores individuais: preferência do paciente, riscos e vantagens de cada modalidade, tratamentos prévios, existência de co-

TABELA 117.1 Principais fármacos para o tratamento de pacientes com transtorno do pânico

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)	<ul style="list-style-type: none">• ISRSs – paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina.• Tratamento farmacológico de primeira linha no tratamento do TP.• Apresentam eficácia e tolerabilidade.• Devem ser utilizadas a medicação pelo período mínimo de um ano.• Seu uso deve ser suspenso lenta e gradualmente.• Devem inicialmente ser administrados na menor dose possível. Como alguns antidepressivos causam sensações de desconforto físico no início (aumento da ansiedade, inquietação, cefaleia, dores epigástricas), estas podem ser interpretadas como reações graves, aumentando a ansiedade.
Antidepressivos tricíclicos	<ul style="list-style-type: none">• Eficácia comparada à dos ISRSs.• Apresentam limitações devido a efeitos colaterais e tolerância.• Imipramina e clomipramina são bastante estudadas em casos de TP, sendo a clomipramina considerada a mais eficaz.
Inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina	<ul style="list-style-type: none">• Avenlafaxina tem evidenciado eficácia comparada à dos ISRSs no tratamento de pacientes com TP.
Benzodiazepínicos	<ul style="list-style-type: none">• Seu uso no início do tratamento com antidepressivos proporcionou uma resposta mais rápida na redução dos ataques de pânico quando comparado ao de antidepressivo em monoterapia.• Após algumas semanas, não havia benefício na utilização da associação.• Uma boa estratégia é associar esses dois medicamentos no início do tratamento e, depois, reduzir a dose do benzodiazepínico lentamente (cuidando para não causar síndrome de abstinência).• Possibilidade/risco de dependência e outros danos causados devido ao uso dessa classe de medicamentos devem ser avaliados de forma individual.• Apresentam eficácia em momentos de ansiedade aguda.

morbidade, custo, acesso ao tratamento. Evidências atuais apontam a combinação como superior aos resultados dos tratamentos isolados.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O caso em questão era de uma paciente com quadro típico de TP. Apresentou início da condição quando jovem, com crises de ansiedade significativas que, embora não estivessem mais ocorrendo de forma espontânea, deixaram uma sequela: a paciente permanecia com medo antecipatório de ir a certos lugares (supermercado, transporte coletivo).

No momento da consulta, manifestou sintomas que podem ser exatamente os de ansiedade ou podem estar relacionados à doença física que a afetou anteriormente (tremores, falta de ar ou dispneia poderiam ser sintomas de uma bacteriemia ou sepse).

O médico tomou a atitude adequada; embora tenha pensado em sintomas de ansiedade, fez um detalhado exame físico e solicitou exames a fim de descartar a causa clínica. Tendo sido esta descartada, voltou-se para os sintomas de ansiedade. A paciente passou por uma situação em que sintomas físicos novamente chamaram sua atenção: a postura autovigilante tornou-se mais intensa (medo de usar os medicamentos, medo da doença) e novos pensamentos catastróficos surgiram (somando-se aos prévios). Todos esses fatores tornaram o TP agudo novamente.

Uma boa conduta poderia ser, nesse momento, administrar um benzodiazepínico e realizar orientações de psicoeducação (explicar que são novamente sintomas de pânico, que não há doença física e que existem tratamentos para o sofrimento); um ISRS (p. ex., paroxetina) poderia ser iniciado o mais breve possível.

A realização de TCC beneficiaria a paciente em relação às crises de pânico, à agorafobia e aos sintomas que permaneceram devido ao seu episódio anterior.

REFERÊNCIAS

1. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):415-24.

2. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. Psychiatr Clin North Am. 2009;32(3):549-75.

LEITURAS RECOMENDADAS

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. rev. Washington: APA; 2000.

Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. Can J Psychiatry. 2006;51(8 Suppl 2):9S-91S.

Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, Cosci F, Truglia E, de Graaf R, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15(4):435-43.

Hales RE, Yudofsky SC, editores. Tratado de psiquiatria clínica. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Hugh RK, Smits JA, Otto MW. Empirically supported treatments for panic disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):593-610.

Manfro GG, Heldt E, Cordioli AV, Otto MW. Terapia cognitivo-comportamental no transtorno de pânico. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(Supl 2):S81-7.

Pull CB, Damsa C. Pharmacotherapy of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(4):779-95.

Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):839-54.

Taylor CB. Panic disorder. *BMJ*. 2006;332(7547):951-5.

Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, Bandelow B, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248-312.

REUMATOLOGIA

118.	Artrite séptica	973
	Sergio Henrique Prezzi, Ilóite M. Scheibel, Cláudia Monfroni Rocha	
119.	Artrite reumatoide	980
	Tatiana Karenini Müller	
120.	Esclerose sistêmica	988
	Karina Gatz Capobianco	
121.	Espondilite anquilosante	998
	Inês Guimarães da Silveira, Melissa Cláudia Bisi	
122.	Fibromialgia	1004
	Ilóite M. Scheibel, Sandra Helena Machado	
123.	Artrites microcristalinas	1009
	Mauro Keiserman, Rodrigo Boscardin	
124.	Lúpus eritematoso sistêmico	1015
	Briele Keiserman, Henrique Luiz Staub	
125.	Osteoartrite	1020
	Ibsen Bellini Coimbra	
126.	Osteoporose	1028
	Mauro Keiserman	
127.	Polimialgia reumática	1037
	Cláudia Monfroni Rocha, Markus Bredemeier	
128.	Dermatopolimiosite	1043
	Marcus Franck	
129.	Síndrome de Sjögren	1049
	Maria Mercedes Picarelli	



Artrite séptica

Sergio Henrique Prezzi

Ilóite M. Scheibel

Cláudia Monfroni Rocha

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 16 anos, branco, procurou o serviço de emergência devido à febre alta associada à dor lombar há quatro dias. O paciente informou que apresentou inicialmente quadro de disúria transitória. Após seu desaparecimento, manifestou vários episódios de febre (até 39°C diários) associados a mal-estar, cansaço, anorexia e intensa dor lombar à esquerda. Ao realizar exame, verificaram-se temperatura auxiliar de 37,8°C, frequência cardíaca de 100 bpm, ausculta cardíaca e respiratória sem particularidades. Foram observados abdome depressível e punho-percussão lombar positiva à esquerda.

Os exames laboratoriais evidenciaram leucocitose com desvio à esquerda e urocultura com *Staphylococcus aureus* sensível à cefalotina. Utilizou-se esse antibiótico por cinco dias, mas os episódios de febre continuaram a ocorrer. O paciente apresentou, no sexto dia, dor, calor e edema no joelho direito, com limitação ativa e passiva desse membro. A partir da análise do líquido sinovial, verificou-se um fluido purulento, com 80.000 leucócitos/mm³ (85% de polimorfonucleares).

O paciente continuou apresentando leucocitose com desvio à esquerda e níveis elevados de proteína C-reativa e hemossedimentação. Substituiu-se o antibiótico pela oxacilina e indicaram-se artrocenteses com lavagem da cavidade articular. Obteve-se diminuição gradual da contagem celular do líquido sinovial, queda dos marcadores inflamatórios e melhora da mobilidade ativa e passiva da articulação.

DEFINIÇÃO

A artrite séptica, também conhecida por artrite bacteriana é classificada em gonocócica e não gonocócica e refere-se à infecção articular por germe viável. As artrites não gonocócicas também incluem fungos e micobactérias, e são consideradas as formas mais destrutivas de artrite aguda.

A presença de pacientes com edema articular em emergências é frequente, e o diagnóstico diferencial é amplo e sempre um desafio.

A demora para estabelecer o tratamento ou o tratamento inadequado podem causar destruição articular.

É possível realizar a recuperação total da articulação; os piores resultados, porém, ocorrem em pacientes com doença articular preexistente, como artrite reumatoide.¹

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de artrite séptica varia de 2 a 10/100.000 habitantes por ano na população geral, podendo atingir de 30 a 70 casos/100.000 habitantes por ano.^{2,3} Em pacientes

com artrite reumatoide e que utilizam próteses articulares. Há dois picos de incidência: em crianças e adolescentes com menos de 15 anos e em adultos com mais de 55 anos. As condições que predispoem os indivíduos a essa condição incluem artrite reumatoide, outras doenças do tecido conectivo, condições de imunossupressão, como síndrome da imunodeficiência adquirida, diabetes melito e quimioterapia.^{2,4}

A taxa de mortalidade em adultos ainda é alta, entre 10 e 50%. Mais de 30% dos pacientes apresentam sequelas. Na articulação do quadril, os danos irreversíveis são de até 50%.⁴

ETIOLOGIA

Em 91% dos casos de pacientes adultos,⁵ **nos patógenos observados com mais frequência são o *Staphylococcus aureus*** (incluindo *Staphylococcus aureus* metilina-resistente [MRSA]) e o *Streptococcus*. Contudo, há grande variedade de agentes bacterianos conforme a faixa etária e determinadas circunstâncias (Tab. 118.1).⁶

PATOGÊNESE

A artrite séptica geralmente resulta da disseminação hematogênica de um foco à distância. As infecções que mais frequentemente causam bacteriemia são cutâneas, respiratórias, gastrintestinais e genitúrinárias.³

A inoculação direta da bactéria ocorre em somente 15 a 20% dos casos, como em cirurgias articulares, a partir de infecções ósseas (osteomielite) ou de tecidos moles adjacentes (celulite, abscesso) e por mordeduras ou traumas cutâneos em mãos e pés.⁷

A membrana sinovial é uma fina camada que reveste internamente algumas articulações (com movimento livre). Está encarregada da produção de líquido sinovial, é amplamente vascularizada e não apresenta uma membrana basal limitante, o que a torna vulnerável à entrada de patógenos.⁸

A articulação normal é mais resistente às infecções se comparada às articulações patológicas, como em casos de artrite reumatoide. Os fatores de risco locais reduzem a capacidade do organismo de eliminar o germe, como lesões articulares produzidas por trauma, procedimentos como artroscopia, osteoartrite e a utilização de prótese. Entre os fatores sistêmicos estão as características que diminuem a ação do sistema imunológico, facilitando a disseminação hematogênica, como diabetes melito,

insuficiência renal crônica, hipogamaglobulinemia, etc. (Tab. 118.2).

Ocorre infecção em articulações de pacientes que utilizam prótese em cerca de 1,5 a 2,5% dos casos. O organismo implanta-se durante a cirurgia ou por via hematogênica, formando um biofilme que os protege do sistema imunológico do hospedeiro e da ação dos antibióticos.^{6,7,9}

Após a entrada da bactéria no espaço articular fechado, ela deposita-se na membrana sinovial, resultando em acúmulo de leucócitos polimorfonucleares e sobrevivendo os efeitos da resposta inflamatória aguda. Ocorre uma acentuada hiperplasia das células de revestimento da membrana sinovial. As citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1beta), presentes em grande quantidade no líquido sinovial, liberam células inflamatórias e proteases que desencadeiam degradação da cartilagem e inibição da síntese da cartilagem. Além disso, a cartilagem é avascular, dependente de oxigênio e nutrientes por difusão proveniente da sinóvia. Com a existência de exsudato purulento, há aumento da pressão intra-articular e obstrução do fluxo sanguíneo, causando anoxia da cartilagem e podendo resultar em perda de cartilagem e osso.⁷

SINAIS E SINTOMAS

A apresentação típica é o início abrupto de febre alta, dor, calor e edema de uma articulação maior, principalmente o joelho. Dependendo da articulação afetada, o derrame articular é facilmente identificado, há grande sensibilidade à palpação e restrição acentuada dos movimentos passivos e ativos. **A artrite bacteriana não gonocócica é monoarticular em 80 a 90% dos casos.** O envolvimento poliarticular, duas ou três articulações maiores, ocorre em pacientes com predisposição, como naqueles com artrite reumatoide, osteoartrite, sepse e outras doenças autoimunes de imunossupressão.

Os locais mais afetados são joelho (40 a 50%), quadril (13 a 20%), ombro (10 a 15%), punho (5 a 8%), tornozelo (6 a 8%), cotovelo (3 a 7%) e pequenas articulações da mão ou do pé (5%).³

Os indivíduos usuários de drogas injetáveis apresentam tendência a desenvolver artrite séptica em articulações axiais, como esternoclavicular ou esternomanubrial.

Em 50% dos casos, identifica-se infecção prévia, como respiratória (p. ex., pneumonia, otite, faringite), cutânea, gastrintestinal, genitúrinária.

O diagnóstico de pacientes com artrite reumatoide pode ser mais demorado, pois o uso de corticoide e

TABELA 118.1 Agentes bacterianos causadores de artrite séptica

Agentes	Taxa de infecções em adultos	Comentários
<i>Staphylococcus aureus</i>	60-70%	É o mais comum nas infecções articulares naturais e tardias de próteses articulares.
Espécies de <i>Streptococcus</i>	15-20%	<i>Streptococcus</i> do grupo A. Em geral provocadas por infecção cutânea ou de tecidos moles.
Bacilos gram-negativos	5-25%	Mais frequente em recém-nascidos, lactentes com menos de dois anos, idosos, usuários de drogas injetáveis e indivíduos cronicamente doentes.
Anaeróbios	1-5%	<i>Bacteroides</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> e vários cocos anaeróbios gram-positivos. Entre as artrites anaeróbias, 50% são polimicrobianas. As condições predisponentes são as seguintes: estados de imunodepressão ou infecção de feridas pós-cirúrgicas (prótese articular total ou artroplastia).
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Rara nas articulações naturais	Agente mais comum nas infecções pós-cirúrgicas precoces de próteses articulares. Forma camada de biofilme sobre a superfície estranha. É difícil de erradicar sem a remoção da articulação.
Espécie de <i>Brucella</i>	Rara	<i>B. melitensi</i> . Os fatores de risco são os seguintes: laticínios não pasteurizados ou exposições ocupacionais (empacotadores de carne, trabalhadores em zona rural).
<i>Mycoplasma</i>	Rara	Mais comum em crianças e em indivíduos imunodeprimidos (agamaglobulinemia).

Fonte: Adaptada de Gandhi e Jacobs.¹⁰

TABELA 118.2 Fatores de risco para artrite séptica

Fatores de risco	Via da infecção	Agente etiológico implicado
Artrite reumatoide	Fatores locais e sistêmicos. A articulação lesada serve como facilitadora. O uso de imunossupressores (DMARS, corticoides) predispõe à infecção	Segue prevalência da Tabela 118.1
Prótese articular	O corpo estranho serve de origem para a infecção, principalmente nos pacientes que depositam biofilme	Precoce (até 1 mês da cirurgia): <i>S. aureus</i> Tardia (após 1 mês): <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> ou difteroides
Usuários de drogas injetáveis; cateteres permanentes; infecções cutâneas crônicas	Via hematogênica (bacteriemia)	<i>S. aureus</i> (frequentemente MRSA); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 10% dos casos
Artrite induzida por cristais (gota, pseudogota)	Fatores locais (lesão articular devido a cristais)	
Osteoartrite grave; articulação de Charcot, hemartroses	Fatores locais (desorganização articular, sinovite crônica e sangue)	Segue prevalência da Tabela 118.1
Doenças sistêmicas crônicas (colagenoses, doenças hepáticas, alcoolismo, neoplasias, Aids, transplantes, hipogamaglobulinemia, além de extremos etários)	Deficiência fagocítica	<i>S. aureus</i> e bacilos gram-negativos são os mais comuns. Em casos de lúpus (devido ao hipoesplenismo funcional), é frequente a observação de germes encapsulados (<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i>)
Injeções intra-articulares	Inoculação direta do agente agressor	Microbiota da pele: <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>
Atividade sexual	Via hematogênica (complexos imunes circulantes)	A infecção gonocócica disseminada ocorre duas a três vezes mais em mulheres

DMARS, drogas modificadoras da artrite reumatoide.

Fonte: Adaptada de Gandhi e Jacobs.¹⁰

imunossupressores pode alterar o quadro clínico. Em drogaditos, a artrite bacteriana pode ser um sinal de endocardite bacteriana.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de artrite séptica é estabelecido por meio da apresentação de um conjunto de sinais e sintomas associados aos achados laboratoriais. **O teste padrão-ouro continua sendo a cultura do líquido sinovial para isolamento do patógeno.**

Havendo suspeita de artrite séptica, a punção do derrame articular deve ser obtida rotineiramente.

A realização de procedimento cirúrgico aberto pode ser necessária para a obtenção de líquido sinovial em casos de infecções como esternoclaviculares, do quadril, do ombro ou de próteses articulares. Esses procedimentos são contraindicados em áreas de celulite e em lesões cutâneas muito colonizadas (p. ex., lesões psoriáticas).

Geralmente, o exame radiológico apresenta normalidade. Os achados patológicos podem ser identificados como a existência de osteomielite ou outras doenças articulares, além de osteopenia periarticular, derrame articular, edema de partes moles e perda do espaço articular. Quando for evidenciado gás na articulação, antes que esteja puncionada, deve-se suspeitar de agente anaeróbico ou *Escherichia coli*.

A cintilografia óssea, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) podem identificar derrames e inflamações em articulações de difícil examinação, como as do quadril e as sacroilíacas. Podem também proporcionar imagens que evidenciam a extensão da infecção e servem de guia na punção.

A RM apresenta mais sensibilidade para identificar derrame articular precoce e é superior à TC para delimitar partes moles. Essas imagens podem mostrar erosão óssea precoce, extensão em partes moles e facilitam artrocentese em ombros, quadris, articulações acromioclavicular, esternoclavicular e sacroilíacas.⁷ A cintilografia com gálio realiza-se onde há extravasamento de proteínas séricas e leucócitos e é melhor do que a tomografia para diferenciar infecção de lesão mecânica.

Nos casos de infecção gonocócica, a reação em cadeia da polimerase (PCR) pode detectar o DNA da *Neisseria gonorrhoeae* no líquido sinovial em pacientes que apresentaram cultura negativa para artrite gonocócica⁴.

■ Diagnóstico diferencial

Em pacientes com monoartrite, é realizado o diagnóstico diferencial com trauma, torções, lesões internas da estrutura articular (p. ex., laceração do menisco do joelho), artropatias induzidas por cristais (gota, pseudogota) e outras artrites sépticas, principalmente a gonocócica. Caso ocorra monoartrite em jovem sexualmente ativa, é necessário descartar a possibilidade de infecção gonocócica, principalmente se houver poliartralgia migratória, lesões dermatológicas, pápulas e máculas e tenossinovite (Tab. 118.3).⁷

TRATAMENTO

A artrite séptica bacteriana é uma emergência clínica. A demora para estabelecer o diagnóstico e o tratamento pode resultar em destruição irreversível da articulação, havendo aumento na taxa de mortalidade.

O tratamento de pacientes com artrite séptica baseia-se **na antibioticoterapia intravenosa e na drenagem articular**. A **mobilização** passiva deve ser feita de forma gradual, seguida de alongamento ativo das estruturas periarticulares, evitando, desse modo, restrições na mobilidade articular.

Escolhe-se o antibiótico com base na coloração feita pelo gram, levando-se em conta a idade do paciente e seus fatores de risco. As modificações da antibioticoterapia inicial devem ser conduzidas de acordo com a cultura e o antibiograma do agente isolado no líquido sinovial ou no sangue (Fig. 118.1).

A maioria dos antibióticos evidencia boa penetração nas articulações doentes, e a duração da terapia antibiótica parenteral deve ser de, no mínimo, 15 a 21 dias.

Após, realiza-se troca para antibióticos via oral até completar quatro semanas. A complicação mais temida é a osteomielite, principalmente nos pacientes com envolvimento da articulação cartilaginosa (esternoclavicular ou sacroilíaca). Por isso, nesses casos, a terapia deve ser prolongada por até seis semanas.³

A drenagem articular pode ser via artrocentese ou por cirurgia aberta (artrotomia).

TABELA 118.3 Análise do líquido sinovial normal em casos de artrite gonocócica e não gonocócica, e por cristais

	Características	Líquido sinovial	Coloração gram	Cultura
Normal	3 mL de líquido sinovial claro e muito viscoso.	Poucos leucócitos. A glicose é semelhante ao plasma.	–	–
Artrite séptica não gonocócica	Padrão monoarticular. Bacteriemia em 20%. Leucocitose em 66% dos casos. VSG e PCR elevados, utilizados para acompanhar o tratamento.	Leucócitos > 50.000/mm ³ , com frequência > 100.000/mm ³ , com mais de 80% de polimorfonucleares. A contagem é mais baixa no início do quadro, e as infecções são parcialmente tratadas. Há baixos níveis de glicose e altos de proteína, mas eles apresentam valor diagnóstico limitado.	Presente em 50 a 75%. Orienta a terapia antibiótica.	+ em 70 a 90%. Coleta em frascos de hemocultura.
Artrite gonocócica	Entre os casos de monoartrite séptica, 20% ocorrem em adultos jovens sexualmente ativos. Quadro inicial de poliartrite migratória que, após 24 a 48 h, pode fixar-se em uma articulação. Pode haver tenossinovite e dermatite. Mulheres são atingidas duas a três vezes mais do que homens.	Contagem de leucócitos menor do que a da não gonocócica (30 a 60 mil células/mm ³).	Presente em menos de 25% das vezes.	+ em 20 a 50%. Com cultura de faringe, uretra, cérvix uterina e reto, a positividade é de 80 a 90%. O meio específico é o de chocolate ou de Thayer Martin. Pode levar mais de 48 h para crescer.
Artrite por cristais	Apresenta inicialmente acometimento monoarticular (podagra). Pode ocorrer febre e leucocitose, ser recorrente e ter infecção bacteriana sobreposta.	Leucócitos entre > 50.000 até 100.000 células/mm ³ .		A cultura é negativa. Microscopia por luz polarizada: birrefringência é teste sensível para cristais de urato e menos sensível para pirofosfato de cálcio. Ausência de cristais diminui a probabilidade.

Fonte: George e colaboradores.^{8,10}

Indicações para artrotomia: falha da resposta conservadora por sete dias, quadro de osteomielite associado, acometimento de articulações de difícil acesso, como quadris, ombros ou sacroilíacas, ou de prótese articular, recusa do paciente ou dificuldades técnicas para a realização de artrocentese.

Em casos de infecções de quadris, principalmente em crianças, prefere-se a cirurgia aberta. A abordagem para o joelho e o ombro é mais bem realizada por meio de artroscopia, pois apresenta melhor visualização e acesso para irrigação. Após o tratamento inicial, o líquido sinovial torna-se gradualmente estéril e apresenta contagem leucocitária

decrecente. Caso essas modificações não ocorram, deve-se considerar drenagem articular definitiva ou troca de antibiótico. Há grande diferença prognóstica entre as duas artrites sépticas, gonocócica e não gonocócica.^{7,8}

Artrite gonocócica: O prognóstico dessa condição é bom. Após a administração inicial da antibioticoterapia, ocorre uma melhora rápida dos sintomas, em 24 a 48 horas, com recuperação completa em quase todos os pacientes que realizam o tratamento corretamente (Fig. 118.2).

Artrite não gonocócica: O prognóstico varia conforme o tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o tratamento, o número de articulações afetadas, a idade, o estado imunológico, a existência de doença articular preexistente, a virulência do microrganismo e a suscetibilidade da articulação ao agente infectante. Uma grande parte dos pacientes (infectados por *S. aureus* e gram-negativos) apresenta lesão residual articular. Um melhor prognóstico é

observado em casos de infecções estreptocócicas do grupo A.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Reunindo a análise de líquido sinovial, hemograma, marcadores inflamatórios e sintomas clínicos do paciente, estabeleceu-se o diagnóstico de artrite séptica no joelho direito.

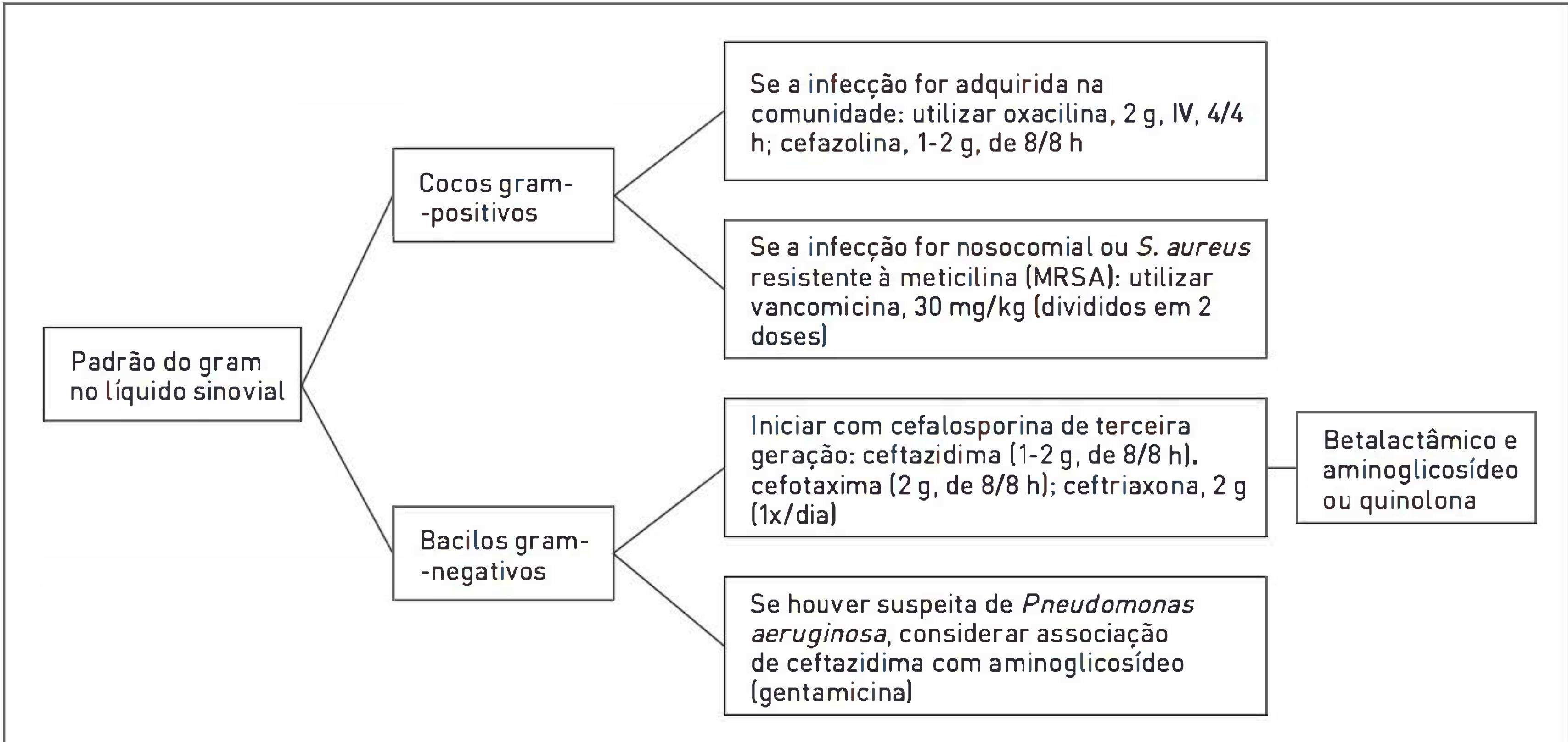


FIGURA 118.1 Escolha do antibiótico para tratamento da artrite séptica com base no padrão do gram no líquido sinovial.

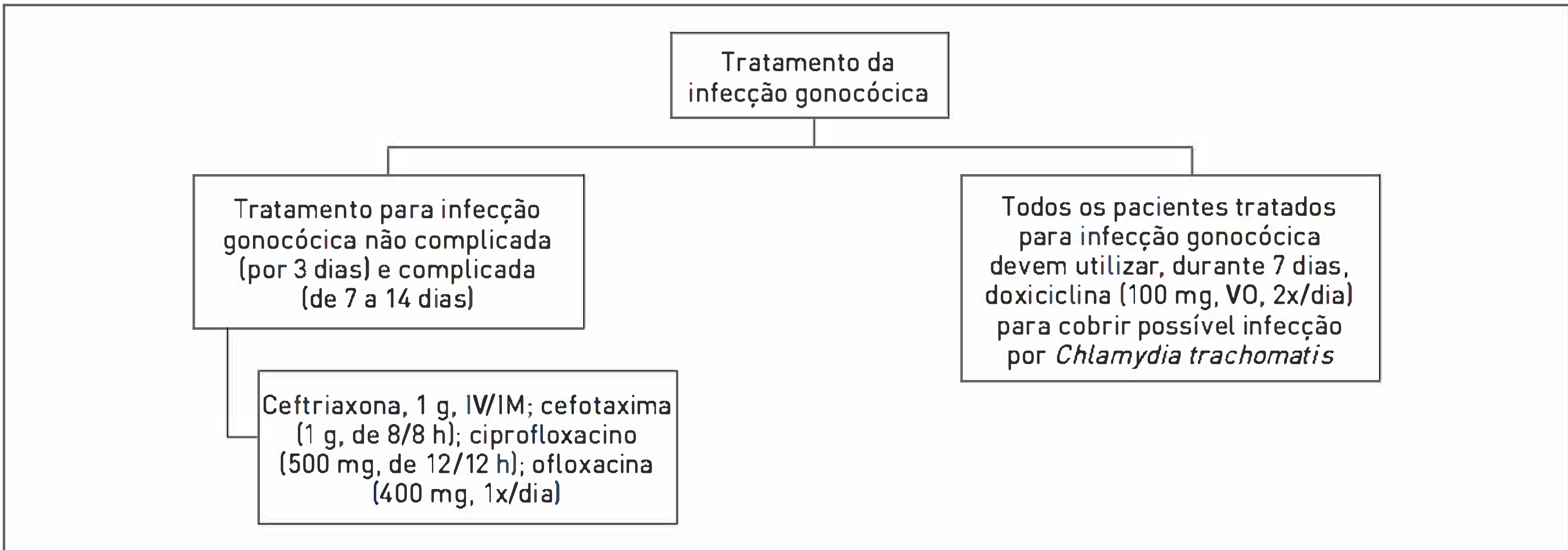


FIGURA 118.2 Tratamento da infecção gonocócica.

O paciente apresentou pielonefrite e bacteriemia, causando infecção no líquido sinovial do joelho com *S. aureus*.

Com o uso de antibiótico, a realização de drenagem fechada e a irrigação articular com soro fisiológico a 0,9 %, a cada dois dias, obteve-se queda gradual da contagem leucocitária.

Além disso, iniciou-se precocemente fisioterapia, que contribuiu para uma boa mobilidade da articulação e para a plena recuperação.

LEITURAS RECOMENDADAS

Choi HK. Diet, alcohol, and gout: how do we advise patients given recent developments? *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(3):220-6.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103.

Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008.

Klippel JH, Stone JH, Crofford LeJ, White PJ, editors. *Primer on the rheumatic disease*, 13th ed. New York: Springer; 2008.

Moreira C, Castelar Pinheiro GR, Marques Neto JF, editores. *Reumatologia essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.

Skare TL. *Reumatologia: princípios e prática*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Artrite reumatoide

Tatiana Karenini Müller

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 35 anos, branca, procura o médico internista devido a quadro clínico de dor e inchaço nas articulações das mãos, punhos, joelhos e pés, com seis semanas de evolução. Além disso, queixa-se de cansaço e rigidez articular que ocorrem sempre pela manhã, de aproximadamente três horas de duração. Ao realizar exame físico, apresenta artrite dos punhos, das articulações metacarpofalângicas, das interfalângicas proximais de ambas as mãos, dos joelhos, dos tornozelos e das metatarsianas de ambos os pés. No exame dos sistemas, não há alterações. Nos exames complementares, evidencia leve anemia normocrômica e normocítica, hemossedimentação de 35 mm/h e proteína C-reativa de 12 mg/dL. Solicitam-se os exames de fator reumatoide e raio X das mãos e dos pés.

DEFINIÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite simétrica, associada à rigidez matinal e à fadiga. Com a progressão da doença, devido à inflamação crônica, há evolução com deformidades e destruição das articulações pelas erosões ósseas e da cartilagem.

A prevalência da AR é de cerca de 0,8% da população (faixa de 0,3 a 2,1%), sendo as mulheres aproximadamente três vezes mais afetadas do que os homens. A prevalência aumenta com o avançar da idade, e a diferença entre indivíduos de ambos os sexos diminui na faixa etária mais avançada. No Brasil, a prevalência estimada é de 0,46% da população.

Geralmente, a AR tem um curso crônico com períodos variáveis de remissão e exacerbação. Cerca de metade dos pacientes com AR apresentam incapacidade para o trabalho após dez anos de doença; além disso, a sobrevida dos pacientes pode reduzir-se em 3 a 10 anos.

A AR em geral afeta grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas, como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a taxa de morbidade é maior e a doença torna-se mais grave, podendo diminuir a expectativa de vida em 5 a 10 anos.

ETIOPATOGENESE

Embora muito se saiba acerca da epidemiologia, dos aspectos imunológicos e dos aspectos genéticos da AR, a etiologia da doença ainda é desconhecida, mas já se reconhece que a interação de vários fatores pode estar associada à ocorrência e à expressão da doença, tais como genéticos, hormonais e ambientais, além da autoimunidade, que desempenha um papel importante em sua cronicidade e progressão.

Estima-se que os fatores genéticos influenciem de 53 a 65% no risco para o desenvolvimento da AR. Com as técnicas mais modernas de tipagem do ácido desoxirribonucleico (DNA) para alelos do HLA-DRB1, notou-se que nem todos os alelos HLA-DR4 estavam associados à AR e que diferentes alelos conferiam risco de AR em diferentes populações étnicas. Entre os fatores ambientais/estilo de vida, apenas o tabagismo foi associado ao aumento do risco de desenvolver AR.

Quanto à patogênese, a perda de função articular é o resultado de um dano irreversível à cartilagem articular como consequência do processo inflamatório crônico. Na membrana sinovial dos pacientes com AR, há uma neoformação vascular significativa e uma invasão de células inflamatórias e imunes, formando o *pannus*.

As células presentes no *pannus* são os linfócitos T (50%), além de, em menor quantidade, linfócitos B e células dendríticas, sendo que elas estão envolvidas na elaboração de mediadores pró-inflamatórios, incluindo interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), collagenases e metaloproteinases da matriz (MMP) (Fig. 119.1). Todos esses fatores contribuem para desencadear dor e inflamação das articulações afetadas, bem como para erosão do osso e da cartilagem.

SINAIS E SINTOMAS

As principais características da AR são proliferação sinovial simétrica e sensibilidade de várias articulações, especialmente as pequenas articulações das mãos e dos pés. A maioria dos pacientes apresenta rigidez articular por mais de uma hora de manhã. Não existem exames específicos

para diagnosticar AR, embora 80% dos pacientes com AR possam evidenciar fator reumatoide (FR), enquanto os nódulos reumatoides podem estar presentes em 20% dos pacientes. Assim, tem-se o diagnóstico de AR pelos critérios de classificação do ACR-1987 provavelmente em um indivíduo que apresente, durante várias semanas, dor e edema simétrico nas articulações das mãos, com rigidez matinal, associados a FR positivo.

A apresentação inicial da doença pode ser abrupta e aguda ou gradual e insidiosa, ou subaguda. Um início gradual é mais comum, ocorrendo em torno de 50% dos casos, enquanto a ocorrência de um início abrupto é menos frequente, em torno de 10 a 25% dos casos.

A AR é uma doença predominantemente articular, associada ou não a comprometimento inflamatório das bursas ou bainhas tendinosas, podendo ou não apresentar manifestações extra-articulares (Tab. 119.1) e/ou até mesmo sintomas sistêmicos, tais como fraqueza generalizada, anorexia, perda de peso ou febre.

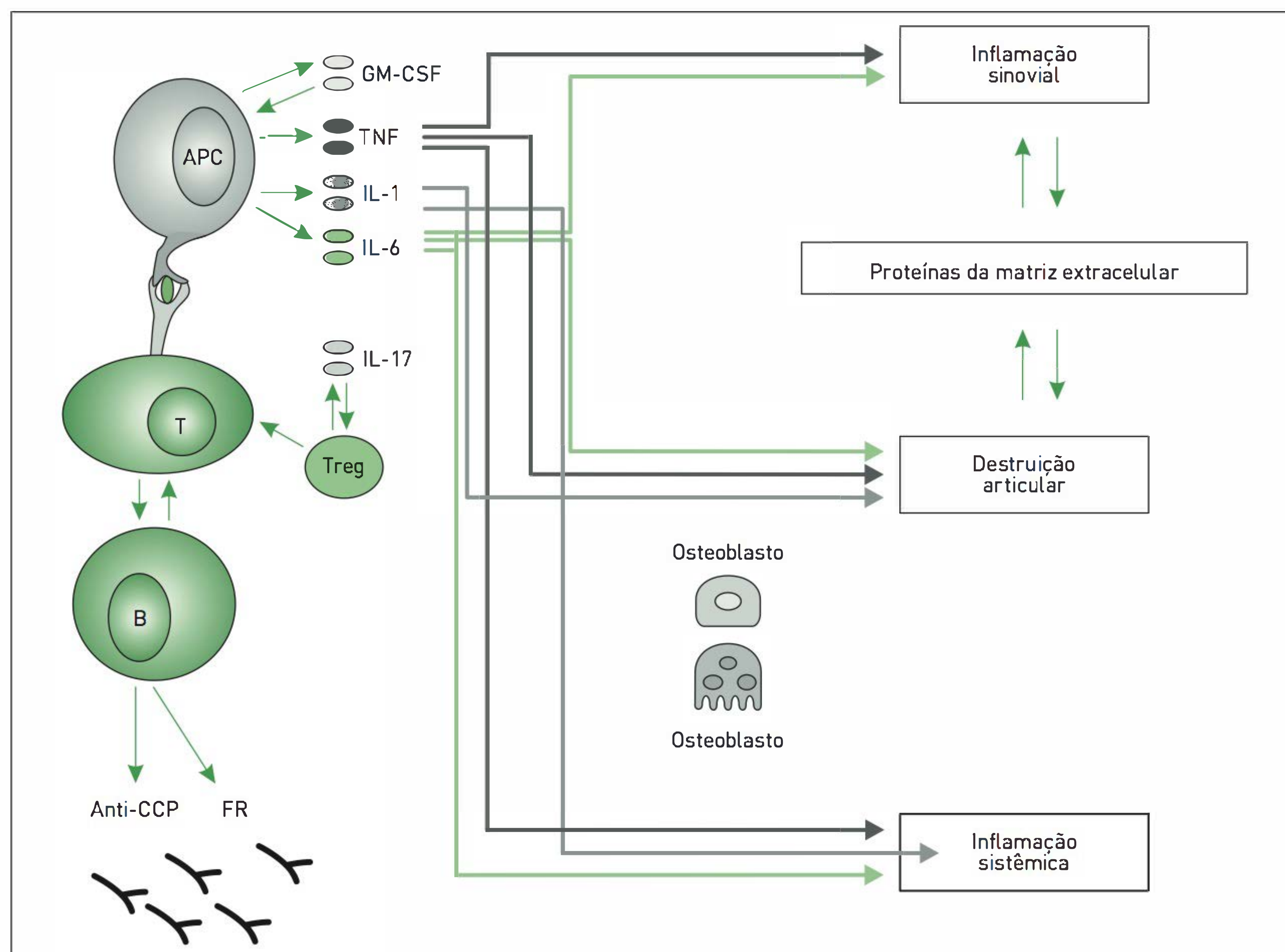


FIGURA 119.1

Mecanismo da formação do *pannus* e consequente destruição articular.

APC, célula apresentadora de antígeno; T, linfócito T; Treg, linfócito T regulador; B, linfócito B; FR, fator reumatoide; TNF, fator de necrose tumoral alfa; GM-CSF, fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago; IL-1, interleucina-1; IL-6, interleucina-6; IL-17, interleucina-17; anti-CCP, anticorpos anti-peptídeos/proteínas cíclicas.

TABELA 119.1 Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide

Área afetada	Manifestação clínica
Geral	Febre
	Linfadenopatia
	Fadiga
	Emagrecimento
Cardíaco	Miocardite
	Pericardite
	Vasculite coronariana
Pulmonar	Pleurite
	Nódulos
	Doença pulmonar intersticial
	Bronquiolite obliterante
Neuromuscular	Neuropatia compressiva
	Neuropatia periférica
	Mononeurite múltipla
Cutâneo	Nódulos subcutâneos
	Eritema palmar
	Vasculite
Ocular	Ceratoconjuntivite seca
	Episclerite
	Esclerite
	Nódulos da coroide e da retina
Hematológico	Síndrome de Felty
	Anemia

Qualquer articulação pode estar comprometida em casos de AR, sendo que em geral esse comprometimento é bilateral e simétrico. A frequência de envolvimento das articulações durante o curso da doença pode ser observada na Tab. 119.2.

Algumas complicações ocorrem com frequência nos pacientes com AR, sendo as principais infecção, osteoporose e complicações cardiovasculares. As intercorrências infecciosas devem ser consideradas quando o paciente apresentar piora dos sintomas gerais, associada ou não à febre, uma vez que os medicamentos utilizados no tratamento da AR podem mascarar os sintomas típicos de infecção. Como a maioria da população com AR é de mulheres, com maior parte já na menopausa e em uso de corticoide, a osteoporose é uma complicação frequente e temida. Por fim, há maior risco de doença isquêmica coronariana, sendo esta a sua principal causa de mortalidade.

■ Exames complementares

Não existe nenhum teste laboratorial patognomônico da doença. O FR é verificado em cerca de 70 a 80% dos pacientes com AR estabelecida durante a enfermidade. No início da doença, quando seriam mais úteis, apenas metade dos pacientes apresentam resultados FR ou anti-AAPC positivos. Estudos sugerem que resultados

TABELA 119.2 Frequência de acometimento articular na artrite reumatoide

Articulações	Frequência
Temporomandibular	8%
Coluna cervical	40%
Cricoaritenoide	10%
Acromioclavicular	50%
Ombro	60%
Esternoclavicular	30%
Cotovelo	50%
Quadril	50%
Punho	80%
Metacarpofalângicas e interfalângicas	90%
Joelho	80%
Tornozelo e subtalar	80%
Metatarsofalângicas	90%

positivos tanto do FR quanto do anti-AAPC, no início da doença, predizem pior progressão da doença.

As provas de atividade inflamatórias, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR), ajudam a caracterizar a natureza inflamatória da doença e geralmente se correlacionam à atividade da doença.

Embora os exames radiológicos convencionais ainda sejam o padrão-ouro para avaliação da lesão articular em casos de AR, cada vez mais as imagens por ultrassom e por ressonância magnética desempenham papéis importantes na avaliação dos pacientes com artrite, especialmente naqueles com quadros iniciais, em que ainda não há lesão (erosão) apresentada no exame radiológico.

■ Diagnóstico diferencial

Várias doenças podem apresentar-se de forma semelhante à da AR e precisam ser avaliadas e excluídas (Quadro 119.1).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da associação de diversos sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. A orientação para o diagnóstico tem como base os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (Quadro 119.2).¹

Os critérios de 1 a 4 devem ocorrer durante, pelo menos, seis semanas, e quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como portador de AR.

QUADRO 119.1 Principais doenças que devem ser avaliadas no diagnóstico diferencial

Artropatias inflamatórias
• Artrite reumatoide
• Artrite pós-viral
• Polimialgia reumática
• Sinovite simétrica soronegativa remitente com cacifo
• Artrite psoriásica
• Artrite reativa
• Espondilite anquilosante
• Artrite enteropática
• Gota poliarticular/doença por deposição de cristais de pirofosfato de cálcio
Doenças do tecido conectivo
• Lúpus eritematoso sistêmico
• Esclerodermia
• Doença de Behçet
• Poliarterite nodosa
• Doença indiferenciada do tecido conectivo
Condições articulares não inflamatórias
• Osteoartrite generalizada (OA)
• Reumatismo de partes moles/fibromialgia
Outras
• Artrite séptica
• Síndrome paraneoplásica
• Endocardite bacteriana subaguda

QUADRO 119.2 Critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia

- 1 Rigidez matinal: rigidez articular com duração de pelo menos 1 hora
- 2 Artrite de três ou mais áreas articulares, com edema de partes moles ou derrame articular
- 3 Artrite das articulações das mãos
- 4 Artrite simétrica
- 5 Nódulos reumatoides
- 6 Fator reumatoide sérico
- 7 Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos

Fonte: Arnett e colaboradores.¹

É importante salientar que **não existem critérios diagnósticos** para AR, eles são classificatórios, tanto os do ACR-1987,¹ quanto os do ACR/EULAR, 2010.²⁻⁵

Estudos recentes observaram que um tratamento precoce e agressivo pode parar ou retardar a progressão da sinovite e das erosões ósseas, diminuindo a incapacidade relacionada à doença e aumentando os índices de remissão. Infelizmente, os critérios do ACR-1987 não apresentam bom desempenho em casos de AR inicial, pois incluem características raras na AR de início recente, como erosões e nódulos reumatoides.

Devido a essa situação, um grupo de trabalho conjunto do ACR e da Liga Europeia Contra o Reumatismo

(EULAR) desenvolveu uma nova abordagem para a classificação da AR em uma fase inicial de evolução da doença (Tab. 119.3).

TABELA 119.3 Critérios classificatórios para artrite reumatoide, de 2010, do ACR/EULAR

Acometimento articular (0-5)*	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
> 10 articulações (com pelo menos uma pequena)	5
Sorologia (0-3)**	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR OU AAPC positivo em baixos títulos	2
FR OU AAPC positivos em altos títulos	3
Duração dos sintomas (0-1)***	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Provas de atividade inflamatória (0-1)****	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1

Uma pontuação maior ou igual a 6 classifica definitivamente como AR.

* “Comprometimento articular” refere-se à articulação edemaciada ou dolorosa ao exame.

As grandes articulações referem-se aos ombros, aos cotovelos, ao quadril, aos joelhos e aos tornozelos; as “pequenas articulações”, às articulações metacarpofalângicas, às interfalângicas proximais, da segunda até a quinta articulações metatarsofalângicas, às articulações interfalângicas do polegar e aos punhos.

Na categoria “>de 10 articulações (pelo menos, uma pequena)”, as outras articulações podem incluir qualquer combinação de articulações pequenas e grandes, bem como outras não especificamente mencionadas em outros lugares (p. ex., temperomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

** FR, fator reumatoide; AAPC, anticorpos antipteptídeos/proteínas citrulinados.

“Negativo” refere-se a valores (Unidade Internacional [UI]) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para método e laboratório. “Título positivo baixo” corresponde a valores [UI] maiores do que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para método e laboratório; “título positivo alto”, valores três vezes maiores do que o do LSN para método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como positivo em título baixo.

*** A “duração dos sintomas” diz respeito ao autorrelato do paciente quanto à duração dos sinais e aos sintomas da sinovite (p. ex., dor, inchaço e sensibilidade) das articulações que estão clinicamente comprometidas no momento da avaliação, independentemente do tratamento.

**** PCR, Proteína C-reativa, VHS, velocidade de hemossedimentação.

“Normal/anormal” é determinado por padrões laboratoriais locais (outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas).

Fonte: Villeneuve e colaboradores,^{2,3} Fransen e Visser⁴ e Alves e colaboradores.⁵

O novo sistema de classificação (critérios classificatórios para AR, de 2010, ACR/EULAR [Tab. 119.3]) tem como objetivo identificar, entre os pacientes que apresentam um quadro recente de artrite, os fatores que melhor discriminam os pacientes com alto risco de desenvolvimento da doença persistente e/ou erosiva *versus* os que não apresentam esse risco e, com isso, identificar os que necessitam de início precoce da terapia.

Para que os critérios de classificação possam ser aplicados, dois requisitos obrigatórios devem ser atendidos (Quadro 119.3). Primeiramente, deve haver evidência clínica de sinovite ativa (ou seja, edema) no momento do exame em, pelo menos, uma articulação. Todas as articulações, exceto as normalmente envolvidas na osteoartrite (interfalângicas distais [IFD], primeira metatarsofalângica [1ª MTF] e primeira carpometacárpica [CMTC]), podem ser avaliadas para a identificação de sinovite. Em segundo lugar, é exigido julgamento clínico, pois os critérios só podem ser aplicados quando outras possíveis causas de sinovite forem excluídas. A seguir, um sistema de pontuação com base em medidas que são utilizadas na prática clínica é aplicado. A doença é classificada como AR se um total de 6 ou mais pontos (de um valor máximo de 10) for atingido a partir da pontuação obtida em cada um dos quatro diferentes domínios: acometimento articular, sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória.

O domínio acometimento articular refere-se ao número e ao local das articulações envolvidas e apresenta pontuação de 0 a 5; alterações sorológicas, de 0 a 3; elevação das provas de fase aguda, de 0 a 1; e duração dos sintomas, de 0 a 1. Uma diferença significativa entre esses critérios e os de classificação da AR do ACR-1987 é que, uma vez confirmada a sinovite clínica, tanto as articulações edemaciadas quanto as articulações dolorosas podem ser incluídas para determinar a pontuação referente ao número e ao tipo de articulações envolvidas. Uma distribuição simétrica não é necessária, mas está provavelmente incluída no quesito da pontuação atribuída

ao envolvimento articular – o envolvimento de um maior número de articulações estaria associado a uma probabilidade maior de simetria. Diferentemente dos critérios de 1987, a evidência de nódulos reumatoides e de erosões no exame radiológico, que indicam doença de longa duração, não está incluída nesse sistema de pontuação. A pesquisa de anticorpos anti-peptídeos (proteínas) cíclicos (AAPC), que tem se mostrado um dos mais fortes preditores de evolução para AR em coortes de pacientes com artrite inflamatória, agora foi incluída nos critérios.

TRATAMENTO

O tratamento efetivo de pacientes com AR requer um diagnóstico precoce, e os principais objetivos são aliviar a dor e controlar rigorosamente o processo inflamatório articular a fim de prevenir/controlar a destruição articular e a incapacidade física resultante.

Antes de iniciar qualquer forma de tratamento, deve-se orientar os pacientes sobre a doença, especialmente sobre a evolução e o prognóstico, uma vez que não há cura, muito embora, com as terapias disponíveis, possa haver um controle efetivo da enfermidade.

O algoritmo sugerido pela atualização do Consenso Brasileiro no diagnóstico e tratamento da AR, as diretrizes do ACR, são as principais referências para o tratamento de pacientes com a doença, embora ele deva ser sempre realizado de forma individualizada.⁶

A primeira recomendação, a partir do Consenso Brasileiro, é a realização de tratamento precoce com uso de uma droga antirreumática modificadora da doença (DARMD) (Fig. 119.2).

PROGNÓSTICO

Algumas características clínicas e laboratoriais foram associadas a maior destruição articular e a pior prognóstico (Quadro 119.4).

QUADRO 119.3 Critérios classificatórios para artrite reumatoide, de 2010, do EULAR

Requisitos essenciais

1. O paciente deve apresentar, pelo menos, uma articulação com sinovite clínica definida (edema).
2. A sinovite não é causada por outra doença.

Os diagnósticos diferenciais devem ser realizados conforme as diferentes apresentações dos pacientes, mas podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e gota.

Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.

Fonte: Villeneuve e colaboradores,^{2,3} Fransen e Visser⁴ e Alves e colaboradores.⁵

A AR é uma doença que pode causar incapacidade física e até mesmo diminuir a sobrevida do indivíduo. Se os pacientes não são diagnosticados precocemente, nem tratados de forma adequada, a maioria desenvolve incapacidade física. Após 10 a 20 anos de doença, cerca de 80% dos pacientes apresentam limitação para a realização de suas atividades diárias.

É fundamental, portanto, que os médicos, principalmente os clínicos, reconheçam de forma precoce pacientes com AR para que esses indivíduos possam iniciar imediatamente o tratamento sob orientação do especialista, a fim de evitar progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.

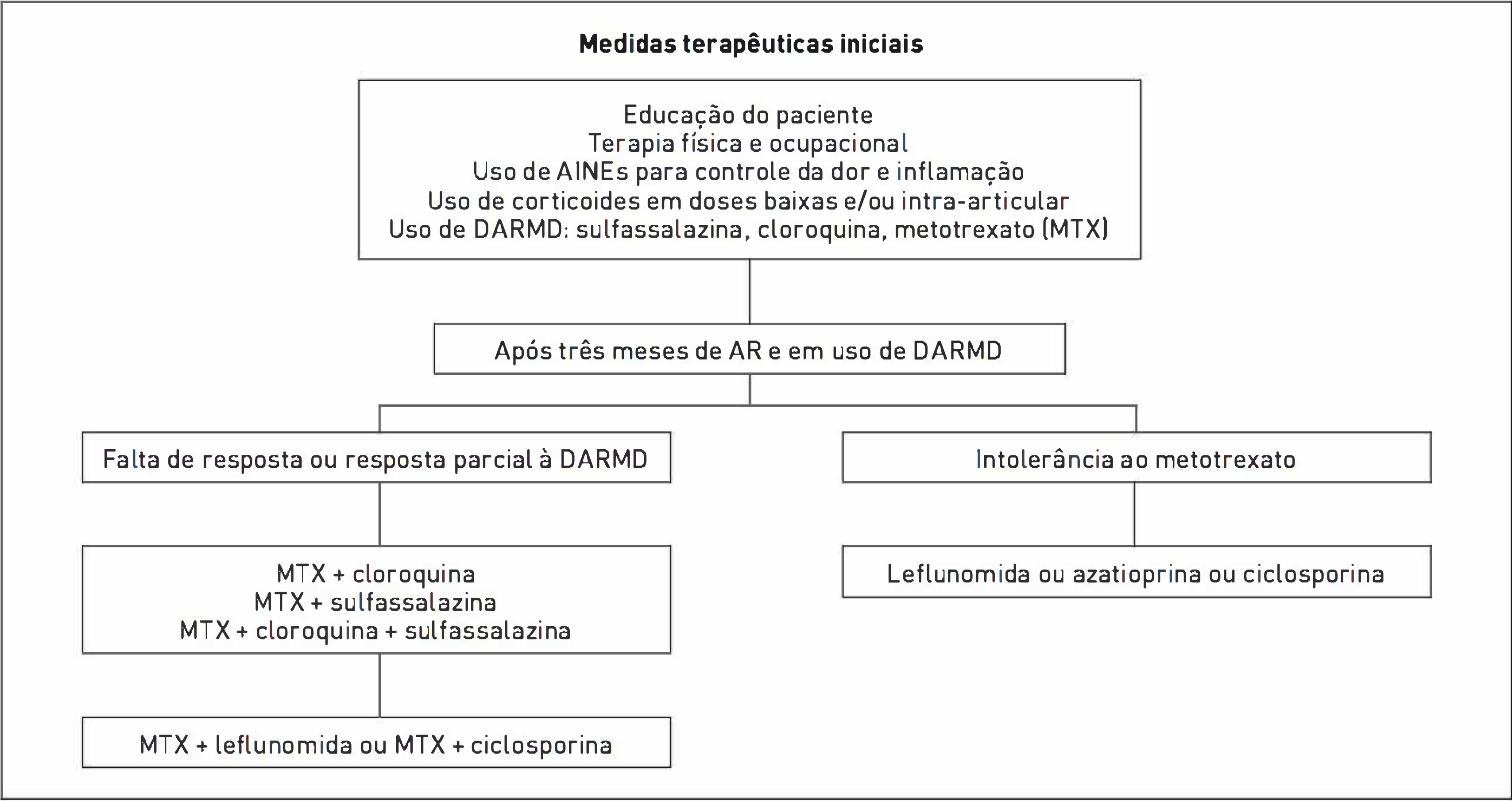


FIGURA 119.2

Algoritmo para tratamento de pacientes com artrite reumatoide.
Observação: Para o paciente que não apresenta resposta a, pelo menos, dois dos esquemas citados, incluindo MTX, considerar terapia com agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercept e infliximabe) ou abatacepte. Não havendo resposta com agentes anti-TNF, utilizar rituximabe ou abatacepte. Se houver acometimento extra-articular grave, considerar uso de corticoide e/ou ciclofosfamida via oral ou como pulsoterapia.

QUADRO 119.4 Características associadas a maior progressão radiográfica e pior prognóstico de pacientes com artrite reumatoide

- Sexo feminino
- Tabagismo
- Baixo nível socioeconômico
- Início da doença e/ou anti-AAPC em títulos elevados
- Provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C-reativa) persistentemente elevadas
- Grande número de articulações edemaciadas
- Manifestações extra-articulares
- Atividade de doença elevada aferida por índices objetivos, como DAS28 e suas variações, CDAI e SDAI
- Presença de erosões precoces na evolução da doença
- Epítipo compartilhado

DAS28, índice de atividade da doença (28 articulações); SDAI, índice simplificado de atividade de doença; CDAI, índice clínico de atividade de doença.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O resultado do FR foi de 120 UI/mL, e o exame radiológico tanto das mãos quanto dos pés não evidenciou erosões, mas foi verificada osteopenia articular em ambos os exames radiológicos.

Conforme os critérios de classificação do ACR-1987,¹ a paciente apresentou os seguintes critérios: rigidez matinal, poliartrite simétrica (com envolvimento das articulações das mãos, artrite de mais de três regiões articulares) e FR positivo. Ou seja, essa paciente totalizou cinco critérios de classificação, configurando, assim, o diagnóstico de AR.

Utilizando os critérios classificatórios para AR, de 2010, do ACR/EULAR,²⁻⁵ verificaram-se comprometimento de mais de 10 articulações (5 pontos), FR altamente positivo (embora o anti-AAPC não tenha sido realizado – 3 pontos, resultados tanto da proteína C-reativa quanto da velocidade de hemossedimentação anormais (1 ponto), duração dos sintomas igual ou de mais de seis semanas (1 ponto), totalizando 9 pontos e configurando o diagnóstico de AR.

REFERÊNCIAS

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.

2. Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2010;50(5):481-3.

3. Villeneuve E, Nam JL, Wakefield RJ, Conaghan PG, Emery P. Performance of the ACR-EULAR criteria in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):52269.

4. Fransen J HM, Visser H. Validity of the revised ACR/EULAR diagnostic criteria for rheumatoid arthritis :predicting persistent arthritis and joint erosions after 2 years in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:148.

5. Alves CHJ, van Zeben J, Huisman MM, Weel AE, Barendregt PJ, Luime JJ. The new ACR/EULAR criteria perform best compared to two other diagnostic algorithms in the Rotterdam early arthritis cohort (REACH). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):64.

6. Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, Bertolo MB, Xavier RM, Giorgi RDN, et al. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2002;42(6):355-61.

LEITURAS RECOMENDADAS

Aletaha D. Pooled indices to measure rheumatoid arthritis activity: a good reflection of the physician's mind? *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):102.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.

Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pfl Ugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.

Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 39):S100-8.

Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2625-36.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):328-46.

Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-citric citrullinate antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):845-51.

Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1184-91.

Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Update on the Brazilian Consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):151-9.

da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):199-219.

da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(3):235-48.

da Mota LM, Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol*. 2009;28(10):1127-34.

Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol*. 1997;24(1):9-13.

Emery P. The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol*. 1994;33(8):765-8.

Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):510-6.

Fernandes EA, Castro Jr MR, Mistraud SAV, Kubota ES, Fernandes ARC. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: applicability and expectations. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(1):25-30.

Furst DE, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford JJ, Emery P, Feldmann M, et al. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000). *Ann Rheum Dis*. 2000;59 Suppl 1:i1-2.

Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DP. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):57-62.

Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A, Meenagh G, Filippucci E, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour doppler and power doppler. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):759-62.

Liao KP, Karlson EW. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JF, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Edinburgh: Mosby; 2011.

MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008. p.755-61.

Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33:169-73.

Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):120-6.

Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.

Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1178-80.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.

Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.

van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916-20.

van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic dam-

age and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol*. 1992;31(8):519-25.

van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R949-58.

Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology*. 2003;42(8):939-46.

Esclerose sistêmica

Karina Gatz Capobianco

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 40 anos, branca, comparece à consulta relatando que, há cerca de dois anos, nota alteração na cor das mãos, nos meses de inverno – inicialmente as mãos ficam brancas quando em contato com o frio e, à medida que o tempo de exposição aumenta, a cor se altera para roxa. Além disso, nota vermelhidão nas mãos quando aquecidas e sudorese excessiva nas palmas das mãos e plantas dos pés, independente da estação do ano. Relata também artralrias em mãos, punhos e pés, sem sinais inflamatórios locais, além de edema difuso dos dedos das mãos há seis meses. A paciente afirma apresentar dificuldade para deglutir alimentos sólidos, como carne, e/ou secos, como pão, progressivamente, neste mesmo período. Não relata história familiar de fenômeno de Raynaud e/ou de doença reumática. Não é tabagista e também não utiliza qualquer medicação de forma contínua.

Ao realizar exame, verifica-se que a paciente está em bom estado geral. Observa-se teleangiectasias em face, língua e palmas das mãos. Há fenômeno de Raynaud, fase cianótica, em mãos e pés; edema difuso dos dedos das mãos com esclerodactilia limitada às articulações metacarpofalangianas bilateral e simetricamente. Não há artrite e nem evidência de miopatia. Sua pressão arterial é de 110/70 mmHg, sua frequência cardíaca, de 70 bpm, e sua frequência respiratória, de 16 rpm. Não são verificadas alterações na ausculta cardíaca e pulmonar. Observa-se abdome indolor à palpação, sem visceromegalias. Os exames laboratoriais estão normais, exceto por velocidade sedimentação globular (VSG) de 60 mm/h, proteína C-reativa ultrasensível de 4,5 mg/dL, fator antinuclear (FAN) reagente, título superior a 1:640, padrão centromérico à imunofluorescência indireta.

DEFINIÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune, multissistêmica, caracterizada por vasculopatia fibroproliferativa proeminente, inflamação e progressiva fibrose da pele (esclerodermia) e/ou de órgãos internos, como trato gastrointestinal, pulmão, coração e rim.¹

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos (EUA), a incidência da ES varia entre 9 a 19/1.000.000 habitantes por ano, e a prevalência é de 286/1.000.000 habitantes.

A doença é predominante em indivíduos do sexo feminino (3 a 4:1), geralmente apresentando início entre 30 e 50 anos, sendo muito rara em crianças e em idosos com mais de 70 anos.^{1,2} Na infância, formas localizadas de ES são mais comuns, como a forma linear e a morfeia.²

Cerca de 1,6% dos pacientes com ES têm um familiar de primeiro grau com a mesma doença, o que evidencia claramente a influência do fator genético na patogenia da doença.¹⁻³ Fatores ambientais também podem estar envolvidos na etiologia da ES, assim como agentes infecciosos (p. ex., retrovírus, citomegalovírus); agentes químicos, como solventes orgânicos (p. ex., tolueno, benzeno e tricloroetano), cloreto de vinil, pesticidas, L-triptofano, resinas epóxi, fármacos (bleomicina, melfalan, doce-

taxel, pentazocina, cocaína, anorexígenos derivados da flenfuramina).^{3,4}

PATOGÊNESE

Os principais fatores envolvidos na patogênese da ES estão bem definidos: disfunção vascular, ativação imunológica/inflamação e fibrose.^{2,3,5,6}

Ao contrário de outras doenças que se desenvolvem com fibrose, autoimunidade e vasculopatia precedem a ocorrência de fibrose tecidual em casos de ES.^{2,7} A liberação de mediadores solúveis a partir do dano das células do endotélio vascular desencadeia diversos eventos que resultam em diferenciação dos fibroblastos em células contráteis que secretam colágeno, os miofibroblastos. Ocorre, então, a substituição de células da musculatura lisa e estruturas epiteliais por matriz extracelular rica em colágeno, havendo consequente disfunção dos órgãos afetados.^{2,5-7}

O evento mais precoce na patogênese da ES é a microangiopatia, embora ainda não se saiba qual é o mecanismo exato responsável por gerar lesão vascular. Sabe-se que atividade imunológica ocorre juntamente com a vasculopatia. Os anticorpos específicos, como anticorpos anticentrômero (ACA) e antitopoisomerase 1 (Anti-Scl70), estão associados à ES, e recentes estudos observaram que receptores específicos para autoanticorpos, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) nos fibroblastos e nas células endoteliais, contribuem para a ocorrência de dano tecidual.³

Os danos à microcirculação geram remodelação vascular, causando uma progressiva redução do diâmetro e obliteração da luz vascular. Em casos de ES, a patogenia da lesão vascular é mediada pela liberação de substâncias vasodilatadoras, como as prostaciclina (PCs) e o óxido nítrico (ON), e vasoconstritoras, como as endotelinas 1 e 2 (ETs), a partir do dano às células endoteliais. A redução da produção de PCs e ON, junto com o aumento da liberação das ETs, afeta o tônus vascular e causa remodelação celular, hipertrofia vascular e inflamação. As ETs também parecem ter um papel na ativação dos fibroblastos, o que contribui para a ocorrência de fibrose tecidual por meio de estímulo à síntese de colágeno e inibição das collagenases.^{3,6}

A patogênese da ES, portanto, consiste em microangiopatia obliterativa sistêmica, causando comprometimento da função de vários órgãos, que se traduz clinicamente como ulcerações digitais isquêmicas, hipertensão arterial

pulmonar, crise renal esclerodérmica, miocardiopatia, entre outras manifestações.^{2,3,6,7}

O dano vascular inicial que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis desencadeia alterações funcionais e estruturais vasculares, inflamação e geração de autoimunidade.

As respostas inflamatória e imune iniciam e causam ativação sustentada dos fibroblastos e diferenciação, resultando em fibrogênese patológica e dano tecidual irreversível (Fig. 120.1).^{2,3,5-8}

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da ES são o resultado de três processos fisiopatológicos principais: vasculopatia, autoimunidade e fibrose.^{5,6}

A vasculopatia de pequenos vasos é um evento precoce na patogenia da doença, podendo preceder em anos as demais manifestações clínicas decorrentes de fibrose.^{3,4} A microangiopatia esclerodérmica pode ser identificada precocemente por meio de capilaroscopia periungueal (CPU). Essa técnica possibilita o acesso à microcirculação *in vivo* pela observação dos capilares da fileira distal periungueal (Fig. 120.2) com lupa estereoscópica, fonte de luz externa fria (halógena) e meio diafanizador sobre a superfície periungueal.^{8,9}

A identificação precoce de alterações funcionais e morfológicas da microcirculação permite também avaliar a evolução e o prognóstico da doença.^{8,10}

A CPU é o melhor preditor da vasculopatia esclerodérmica que se manifesta clinicamente por meio do fenômeno de Raynaud (FRy) secundário. Nesses casos, há alteração na disposição normal de capilares na fileira distal da região periungueal, atipias capilares morfológicas patológicas, como ectasias, e megacapilares (capilares aneurismáticos, cerca de 10 vezes o diâmetro normal). Ocorrem perda de

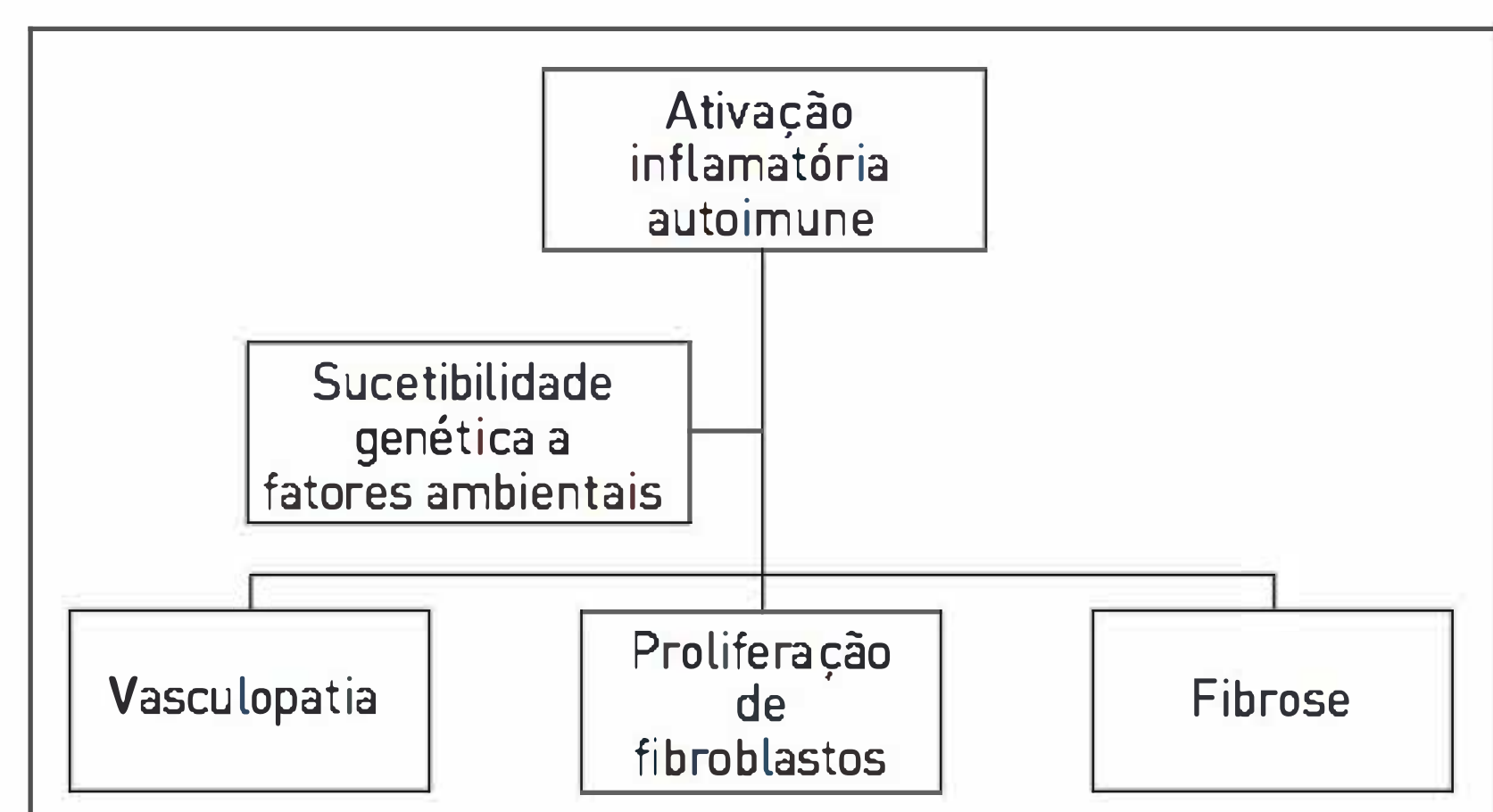


FIGURA 120.1

Representação esquemática do mecanismo fisiopatológico da esclerose sistêmica.

Fonte: Clements e Furst.²

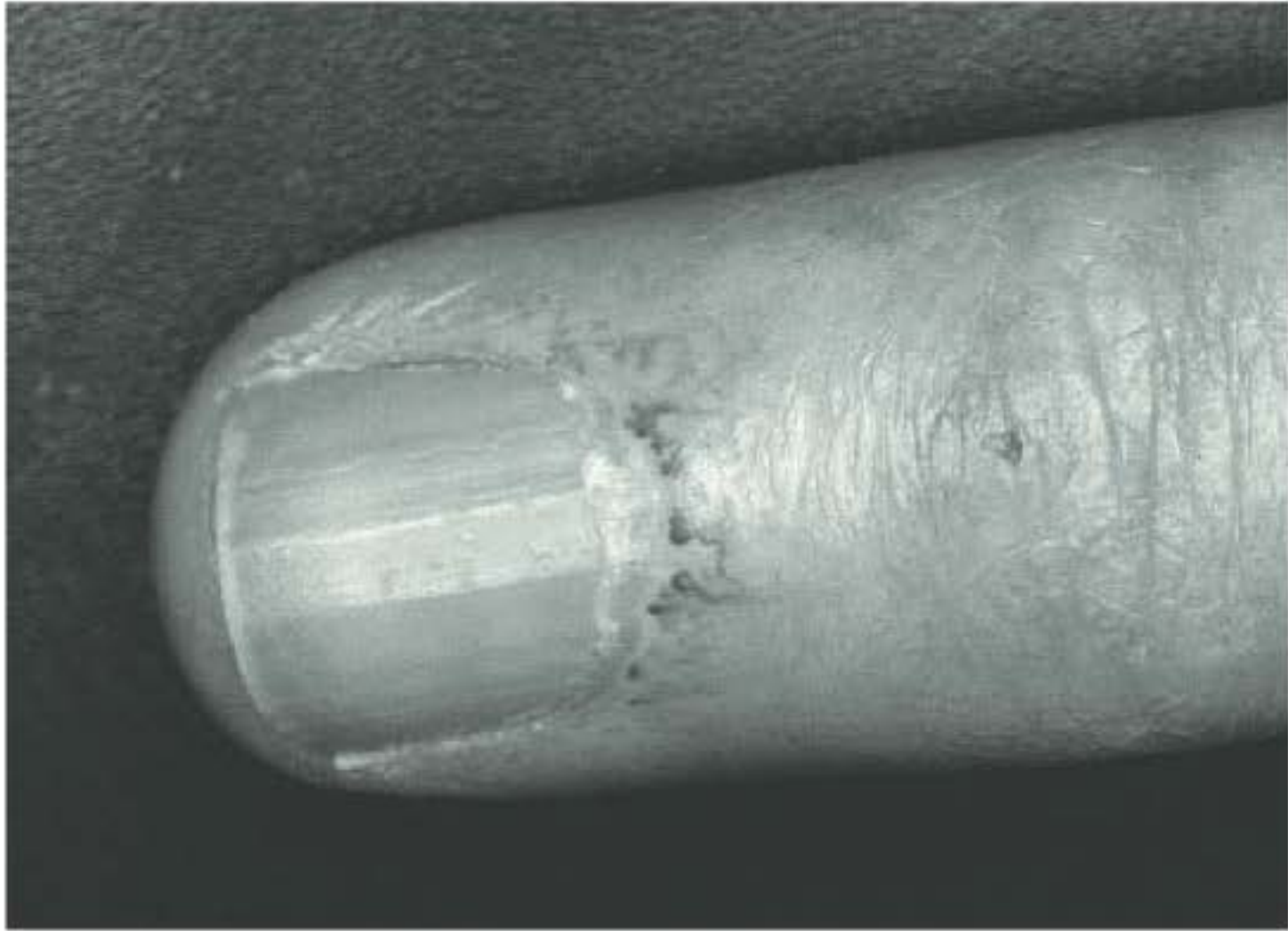


FIGURA 120.2
Alterações capilares na região periungueal em um paciente com esclerodermia limitada.
Fonte: Longo e colaboradores.¹¹

capilares, formando áreas de desvascularização ou deleção, micro-hemorragias e alteração do fluxo sanguíneo capilar, que se torna lento e com áreas de estase total. Essas alterações caracterizam o padrão SD ou padrão esclerodérmico (Figs. 120. 3, 120.4, 120.5 e 120.6).^{8,9,12.}

Na Tabela 120.1 são apresentados os autoanticorpos específicos e sua frequência nas diferentes formas clínicas da ES (ESd ou CREST).

SINAIS E SINTOMAS

■ **Fenômeno de Raynaud (FRy)**
O fenômeno de Raynaud (FRy) é o resultado de uma resposta vascular exagerada a estímulos como o frio e o estresse.^{4,8,9}

A vasoconstrição das artérias digitais, arteríolas pré-capilares e *shunts* arteriovenosos cutâneos resulta em uma isquemia digital transitória, manifestando-se clinicamente como palidez ou cianose das mãos e dos pés. Essa fase isquêmica, uma vez cessados os estímulos para a vasoconstrição, é seguida por vasodilatação desses pequenos vasos e retorno do fluxo sanguíneo capilar ao normal. Nessa segunda fase, mãos e pés apresentam eritema secundário à rápida reperfusão dos dígitos. O FRy pode manifestar-se também na face, no nariz e no pavilhão auricular externo.^{4,7-9}

O FRy é primário quando não está associado a nenhum fator desencadeante identificável ou doença sistêmica subjacente e secundário quando acompanha doença crônica ou é decorrente do uso de medicamentos, por exemplo.^{2,4} O primeiro ocorre em cerca de 20 a 30% da população do sexo feminino entre 15 e 30 anos de idade, entretanto, a prevalência do FRy primário pode chegar até 2 a 3% da população considerando os diferentes grupos étnicos e variações climáticas de cada região do país.⁹ O primeiro caracteriza-se por crises intermitentes de palidez e cianose dos dígitos quando expostos ao frio ou ao estresse, sem evidência de dano estrutural vascular associado, ulcerações digitais (UD) ou gangrenas.⁷ A CPU de pacientes é normal, não há autoanticorpos específicos, e a velocidade de sedimentação globular (VSG) também é normal.^{3,7,9,12}

Em casos de FRy secundário, as crises estão associadas a dano estrutural dos vasos sanguíneos, dor decorrente da isquemia digital sustentada e UD (Fig. 120.7). Pode haver

TABELA 120.1 Autoanticorpos associados à esclerose sistêmica (7)

Autoanticorpo	Frequência	Forma	Associação clínica
Anticorpo antinúcleo	90-95%	Ambas	Não se aplica
Antitopoisomerase-I* (anti-Scl-70)	20-30%	ESd**	Extenso envolvimento visceral
Anticentrômero*	50-90%	ES limitada***	Menor envolvimento visceral
Anti-RNapolimerase III*	45%	ESd	Grande extensão de pele
Anti-RNapolimeraseII*	10%	ESd	Grande extensão de pele, acrosteólise
Anti-RNapolimeraseI*	4 - 11%	ESd	Grande extensão da pele, rins e coração
Anti-To/Th*	4 - 10%	ES limitada	Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
Antifibrilarina*	5 - 10%	Ambas	Hipomotilidade jejunal, miosite, HAP
Anti-NOR90	5-10%	Ambas	Nenhuma associação descrita
Anti-PM-Scl	1-6%	Ambas	Superposição com Polimiosite Menor envolvimento visceral
Anti-Ku	< 5%	Ambas	Superposição com Polimiosite, HAP

*Considerados específicos de ES; **Esclerose Sistêmica forma difusa; ***Esclerose Sistêmica forma limitada (inclui a forma CREST)

Fonte: Walker e Fritzler³ e Dellavance e colaboradores.²⁴

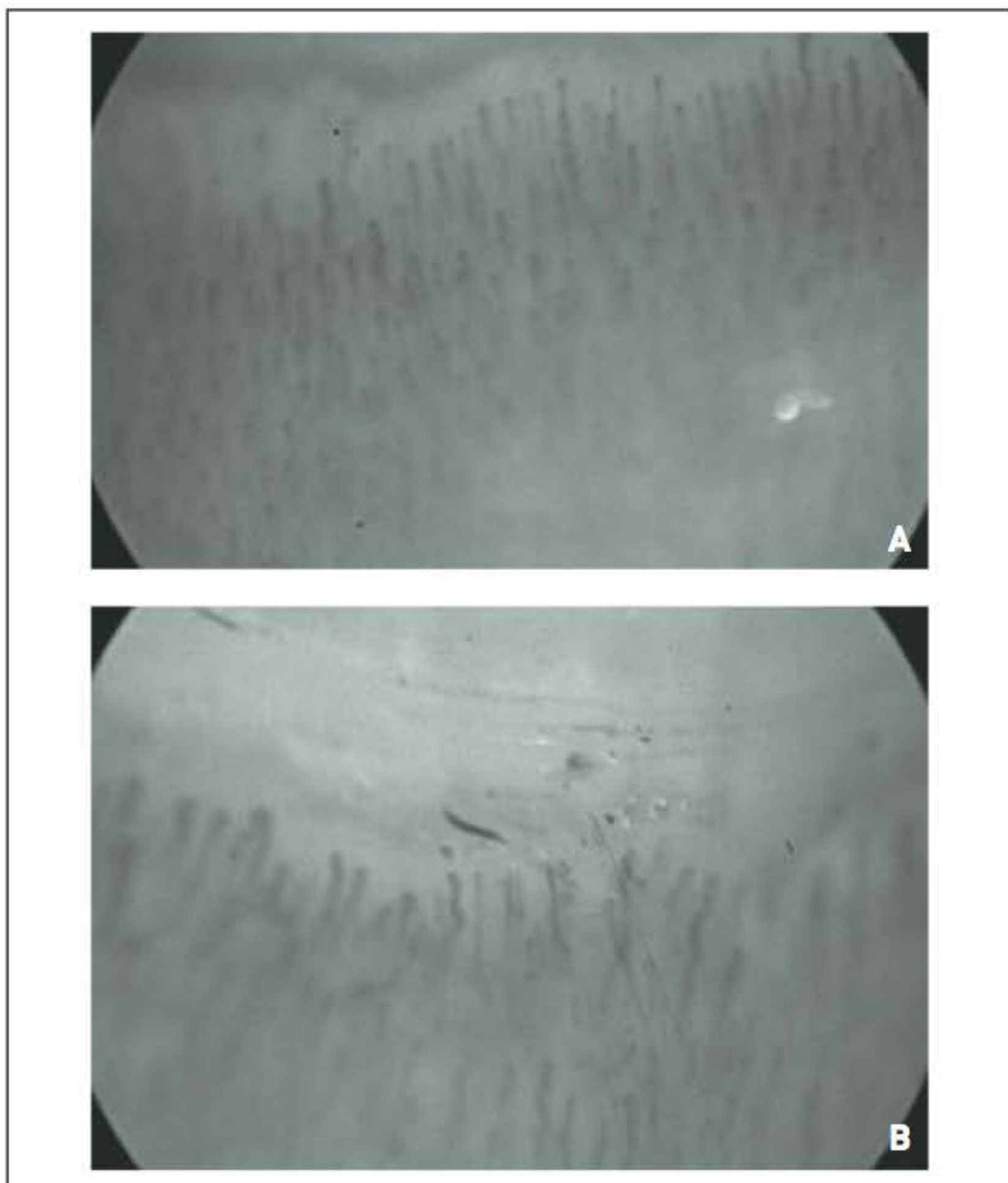


FIGURA 120.3

A e B - Padrões capilaroscópios normais.

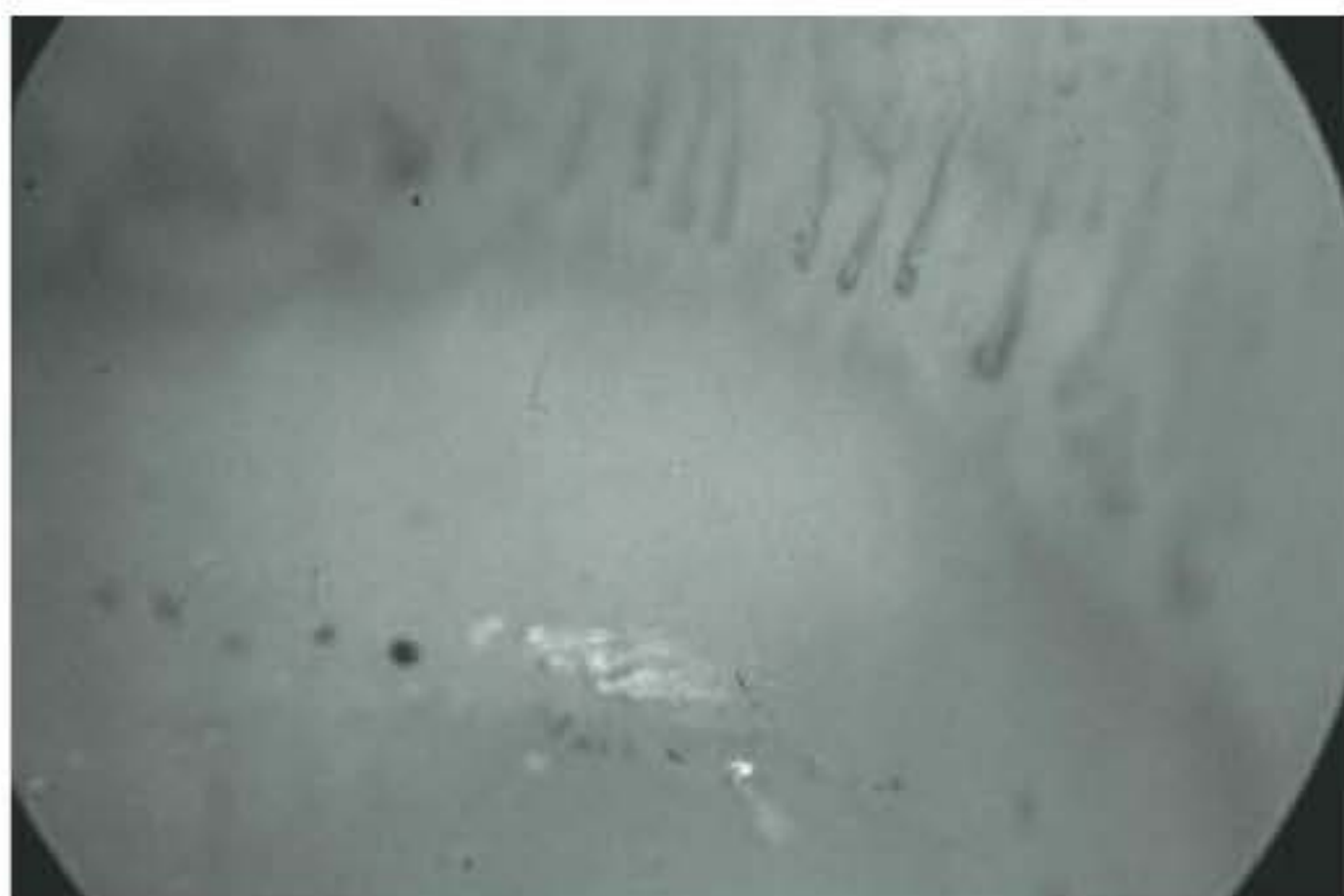


FIGURA 120.4

Padrão "SD" precoce.

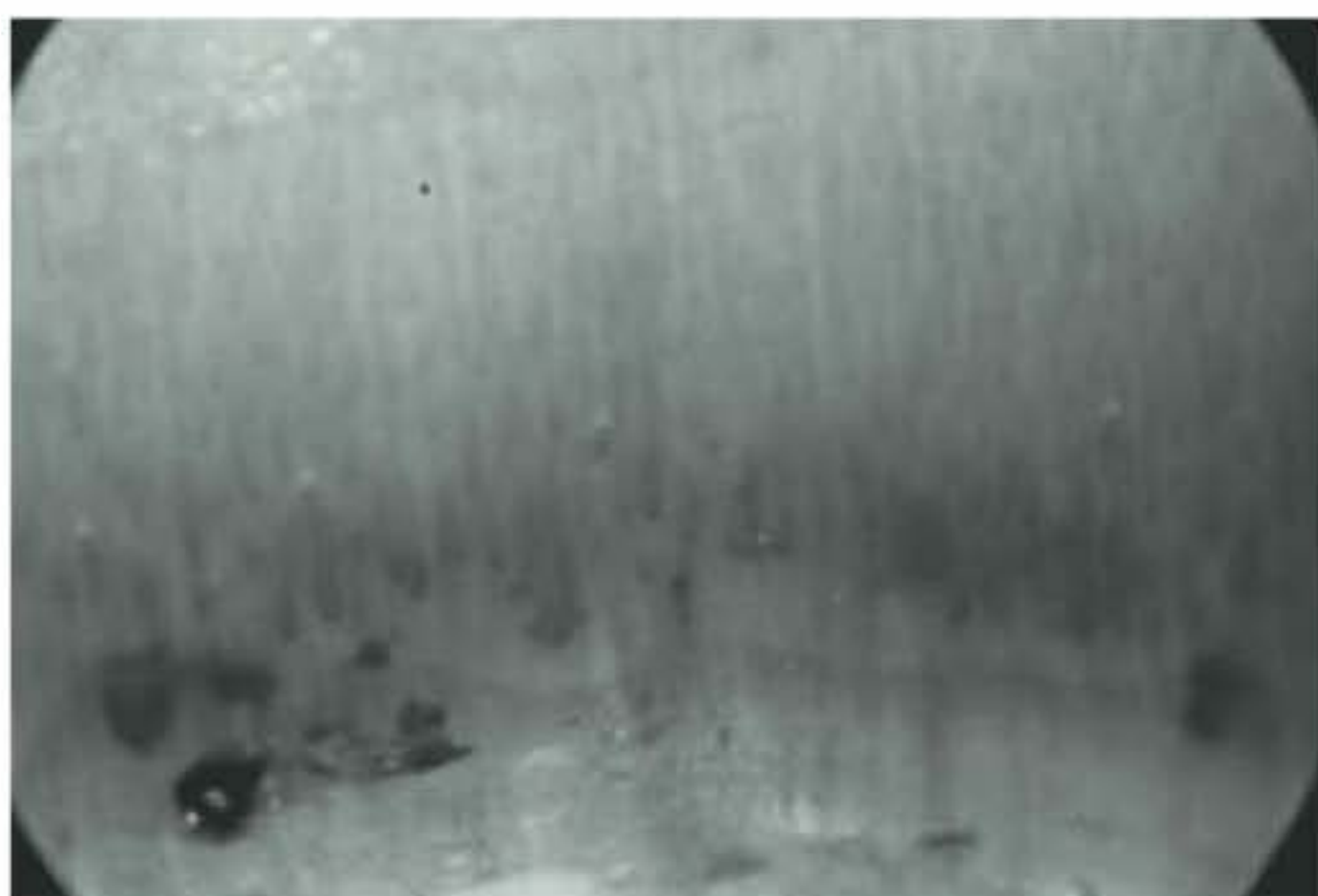


FIGURA 120.5

Padrão esclerodérmico ativo.



FIGURA 120.6

Padrão esclerodérmico tardio.



FIGURA 120.7

Necrose digital em um paciente com esclerose sistêmica associada ao FRy grave.

Fonte: Longo e colaboradores.¹¹

assimetria dos dígitos comprometidos, além de sinais e sintomas da doença reumática sistêmica associada (como a ES, doença mista do tecido conectivo [DMTC], lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide [AR], dermatomiosite [DM], síndrome de Sjögren [SSj]), das doenças endócrinas (como o hipotireoidismo e o feocromocitoma) e hematológicas (como as crioglobulinemias e paraproteinemias). Os testes laboratoriais dos pacientes com FRy secundário à ES evidenciam alterações, como a presença de autoanticorpos específicos e VSG elevada. A CPU invariavelmente está alterada mostrando o padrão SD.^{8,9,13} Outras causas que devem ser pesquisadas em pacientes com FRy secundário são o uso de fármacos simpaticomiméticos (p. ex., betabloqueadores, ergotamina, cocaína, nicotina, cafeína, narcóticos, anfetaminas), quimioterápicos (p. ex., bleomicina, vincristina, cisplatina, carboxiplatina) além de antibióticos macrolídeos ou inibidores de proteases. Devem ser realizados diagnósticos diferenciais entre FRy secundário e acrocianose, síndrome do túnel do carpo, aterosclerose, embolia, oclusão vascular

de artérias de médio e grande calibre, como a que ocorre na granulomatose de Wegener (GW), poliarterite nodosa (PAN) e na doença de Buerger.^{1,2,4-6,10,15}

Manifestações cutâneas e musculoesqueléticas

Telangiectasias. As telangiectasias são capilares dilatados observados mais frequentemente na região periungueal, na face, na superfície palmar das mãos e mucosas. Ocorrem de forma predominante em pacientes com a forma CREST (Fig. 120.8).^{2,3}

Esclerodermia ou espessamento da pele. Essa manifestação é a mais facilmente reconhecida nas formas difusa (ESd) e CREST da ES; entretanto não é proeminente em todos os casos, pois, em alguns pacientes, a vasculopatia se estabelece sem haver envolvimento cutâneo que possa ser identificado clinicamente.^{2,6,13,16} A avaliação clínica da extensão e da gravidade do comprometimento cutâneo em casos de ES pode ser por meio de escore modificado de Rodnan, ultrassonografia de alta resolução e ressonância nuclear magnética.^{6,16}

Nas fases mais precoces da ESd, a pele fica edemaciada e inflamada, apresentando prurido, alterações de pigmentação (áreas hiperpigmentadas intercaladas com áreas vitiligo-like) (Fig. 120.9).^{1,2,4,16}

Calcinose. Em pacientes com calcinose, há depósitos de cálcio no tecido subcutâneo que podem ser identificados nos dedos das mãos, dos pés e nas superfícies extensoras dos antebraços. A radiografia das áreas afetadas evidencia as calcificações e/ou deformidades ósseas (Fig. 120.10).^{1,2,15}

Outras manifestações cutâneas que ocorrem nas fases mais tardias da doença são pele seca, atrófica e descamativa (devido ao dano às glândulas sebáceas) e liquenificação.^{1,4,15}

A manifestação muscular mais frequente é a miosite, ocorrendo geralmente em casos de síndromes de sobreposição de ES e polimiosite (PM). A relação entre a miopatia e o envolvimento cardíaco tem sido estudada.¹⁵

A queixa de artralgias é comum, entretanto, artrite evidente não é frequente, ocorrendo mais nos casos de sobreposição de ES e AR.^{1,2,4,5} As deformidades ósseas ocorrem com frequência em pacientes com ESd, sendo que, na maioria dos casos, são observadas nas mãos e podem ser identificadas radiologicamente como erosões, redução dos espaços articulares, desmineralização, acrosteólise, deformidades em flexão dos dedos e calcinose. As calcificações distróficas podem afetar tendões, articulações, cartilagem articular e discos intervertebrais.^{1,2,4,6}



FIGURA 120.8

Telangiectasias na face.

Fonte: Longo e colaboradores.¹¹



FIGURA 120.9

Espessamento da pele em paciente com esclerose sistêmica limitada.

Fonte: Longo e colaboradores.¹¹



FIGURA 120.10

Calcinose em paciente com esclerose sistêmica limitada.

Fonte: Longo e colaboradores.¹¹

Manifestações gastrintestinais

As manifestações de comprometimento do trato gastrintestinal (TGI) são as que ocorrem com maior frequência

na ES, afetando 75 a 90% dos pacientes.^{1,5} Qualquer porção do TGI pode ser comprometida. Clinicamente, os pacientes podem se apresentar desde assintomáticos, disfagia, odinofagia, epigastralgia, náuseas, diarreia, constipação, refluxo gastro-esofágico, pseudo-obstrução intestinal, má absorção e incontinência fecal por doença anorretal.^{1,2,4,6,17}

■ Manifestações cardíacas

A cardiopatia sintomática pode ser verificada em 20 a 25% dos casos, mas a maioria dos pacientes é assintomática. Caracteristicamente, as artérias coronárias não são afetadas, mas sim a microvasculatura do miocárdio e o sistema de condução cardíaco. Numa fase precoce da doença pode ocorrer disfunção sistólica e diastólica ventricular esquerda, e evoluir de forma silenciosa até insuficiência cardíaca congestiva clinicamente evidente. A arritmia pode ser a primeira manifestação clínica de pacientes com fibrose do sistema de condução cardíaco. A ocorrência de pericardite com tamponamento cardíaco é rara.^{2,4-7,15,17,18}

Mesmo não havendo sintomas, preconiza-se o acompanhamento dos pacientes com ES objetivando realizar o diagnóstico precoce por meio de métodos não invasivos: eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico com Doppler, ressonância magnética nuclear.^{2,4-6,15}

O NT-pro-brain peptídeo natriurético (NT-proBNP) é um biomarcador de doença cardíaca em pacientes com ES e pode auxiliar a identificar cardiopatia de evolução precoce ou subclínica.^{5,6,19,20}

■ Manifestações renais e a crise renal esclerodérmica (CRE)

Cerca de metade dos pacientes com ES apresenta alguma evidência de nefropatia, como proteinúria, discretas elevações na creatinina sérica e/ou hipertensão arterial sistêmica (HAS).^{1,5}

O comprometimento renal pode ser também o resultado de doença pré-renal associada à insuficiência cardíaca, HAS, estenose de artéria renal, uso de anti-inflamatórios não esteroides, diuréticos, hipovolemia decorrente do comprometimento do TGI e/ou má absorção. Outras causas de disfunção renal são a ação tóxica direta de fármacos como a D-penicilamina, efeito de HAS crônica e, raramente, glomerulonefrite.¹⁵

A CRE afeta precocemente 10 a 20% dos pacientes com ESd que apresentam menos de quatro anos de evolução da doença. Em raros casos, pode ser a primeira manifestação dessa forma de ES.^{5,6,15}

A CRE é caracterizada por início abrupto de HAS maligna em pacientes com pressão arterial normal prévia, rápida perda de função renal (rápida elevação da creatinina, proteinúria e hematúria macroscópica), retinopatia

hipertensiva (hemorragias e exsudatos no exame de fundo de olho), encefalopatia hipertensiva, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Pode haver anemia e/ou trombocitopenia, que melhoram com a normalização da função renal.^{5-7,15} Essa condição deve ser tratada precoce e agressivamente com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) associados ou não ao de outros anti-hipertensivos. A função renal tende à normalizar poucos dias após o início do tratamento.^{5,6,15}

Na fisiopatogenia da CRE, ocorre redução significativa do fluxo sanguíneo renal e ativação do sistema renina-angiotensina.⁷ Anteriormente ao uso dos fármacos IECAs (captopril, enalapril, ramipril), a CRE era a causa mais comum de morte dos pacientes com ES.^{2,4,5,15} Em indivíduos com CRE, há microangiopatia trombótica semelhante ao que ocorre na nefroesclerose maligna, púrpura trombocitopênica, nefrite por radiação, rejeição crônica à transplante e síndrome antifosfolípídeos.⁶ A biópsia renal não possibilita o estabelecimento do diagnóstico definitivo de CRE porque os achados histológicos são semelhantes aos das demais situações clínicas citadas.^{5,6,17}

São descritos como fatores preditivos de CRE: ESd, doença com menos de quatro anos de evolução, presença dos anticorpos anti-RNA polimerase III, anemia, eventos cardíacos, uso prévio de altas doses de corticosteroides.^{2,5,6} Os fatores que determinam pior prognóstico da CRE são creatinina sérica maior do que 3 mg/dL (no momento do diagnóstico), duração de tratamento para normalização da pressão arterial de mais de três dias, sexo masculino, idade avançada, insuficiência cardíaca, mulheres jovens com CRE, mas com pouco aumento da pressão arterial além do basal.^{1,5,6,15,18}

■ Manifestações pulmonares

Pneumopatia esclerodérmica é atualmente a principal causa de morte dos pacientes com ES de ambas as formas. Pode ocorrer em até 75% dos pacientes, e em cerca de 25% dos casos é a causa do óbito.⁶

Pode haver duas formas principais de comprometimento pulmonar em casos de ES: alveolite fibrosante (AF) com evolução para fibrose intersticial pulmonar (FIP) e hipertensão arterial pulmonar (HAP). Esses dois processos podem ocorrer de forma independente ou concomitante.^{15,17} Raramente a HAP pode apresentar-se como manifestação isolada da ES, indicando pior prognóstico da doença e sobrevida de 10% em cinco anos.^{5,6,10,15}

A maioria dos pacientes com AF e FIP é assintomática até que a doença pulmonar esteja avançada. A radiografia de tórax não é um método sensível para o diagnóstico precoce de FIP e não possibilita a identificação de doença ativa.^{6,10} Os estertores crepitantes em bases à ausculta pulmonar não são identificados precocemente; quando existentes, indicam FIP estabelecida.^{1,4,10}

A tomografia computadorizada pulmonar de alta resolução (TCPAR) proporciona a identificação da doença inicial e fornece indicativos de atividade da doença.^{5,6,10,15,17} As alterações típicas da FIP incluem espessamento dos septos interlobulares, cistos subpleurais, opacidades em bases pulmonares com aspecto de favo de mel (inflamação ativa, alveolite). Uma vez identificada a alveolite na TCPAR, indica-se a realização do lavado broncoalveolar (LBA), que pode evidenciar predomínio de neutrófilos e eosinófilos. A constatação de neutrofilia no LBA está associada à mortalidade precoce, mas os achados desse procedimento não se correlacionam com a velocidade de progressão da doença.^{6,10,15} Micronódulos, bronquiectasias, bronquiloectasias e opacidades em vidro fosco verificados na TCPAR indicam FIP estabelecida.^{2,4,5,10,15}

Os testes de função pulmonar nos pacientes com ES podem evidenciar alterações restritivas: redução da capacidade vital forçada (CVF), de volumes pulmonares e da difusão de monóxido de carbono (DMCO) por meio da membrana alveolocapilar. Esses testes de função pulmonar devem ser realizados periodicamente, mesmo em pacientes assintomáticos.^{5,6,10,15}

A CPU, em fases muito iniciais da ESd (menos de cinco anos de evolução), pode apresentar alterações como altos graus de deleção capilar (desvascularização), que podem ser preditores de comprometimento pulmonar.¹⁰

A HAP ocorre quando há comprometimento vascular pulmonar com vasoconstrição, proliferação da camada íntima dos vasos e obliteração da luz por trombose ou fibrose irreversível. O aumento da resistência vascular pulmonar dificulta o fluxo sanguíneo na microcirculação, semelhante ao que ocorre no FRy e, conseqüentemente, há sobrecarga do ventrículo direito.^{1,5,15,18,19,21} Também na evolução da HAP, evidenciam-se níveis séricos elevados de ETs, potentes vasoconstritores, liberados em resposta ao dano das células do endotélio vascular.^{5,6,19,20,22}

Além dos testes de função pulmonar realizados para identificar comprometimento pulmonar restritivo precoce em pacientes com ES, com ou sem FIP, são necessárias outras formas de investigação a fim de avaliar o grau de limitação funcional, estabelecer diagnóstico definitivo e realizar planejamento terapêutico. O teste da caminhada de 6 minutos (TC6M) é obrigatório para todos os pacientes em investigação de hipertensão pulmonar (HP) e deve ser realizado tanto na etapa diagnóstica quanto no seguimento.²⁰

Na Tabela 120.2, verifica-se a interpretação do TC6M aplicado nos pacientes com ES e HP.^{19,20}

O grau de limitação funcional também precisa ser avaliado; nesse caso, o desempenho funcional é classificado de acordo com os critérios propostos pela New York Heart Association, adaptados para HAP pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tab. 120.3).²⁰

Deve-se realizar o ecocardiograma com Doppler regularmente no acompanhamento dos pacientes com ES a

TABELA 120.2 Interpretação do TCGM aplicado nos pacientes com ES

Distância percorrida no TCGM	Significado funcional
• Inferior a 150 m	• Limitação grave
• Entre 150 e 380 m	• Limitação significativa
• Entre 380 e 450 m	• Limitação moderada
• Superior a 450 m	• Limitação discreta

fim de determinar a pressão estimada da artéria pulmonar (PAP) e o gradiente tricúspide (velocidade de regurgitação tricúspide). Quando a PAP estimada por meio do ecocardiograma é maior ou igual a 40 mmHg, indica-se a realização de cateterismo cardíaco do ventrículo direito (CAT) para o diagnóstico definitivo de HAP. Durante esse procedimento, pode-se realizar testes com vasodilatadores para determinar se há redução da PAP, o que auxilia a elaboração do plano terapêutico do paciente.^{5,6,15,19-20,22}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ES é estabelecido de acordo com a classificação apresentada no Quadro 120.1

Laboratorial

Os valores de VHS e de proteína C-reativa elevados são frequentes, de forma inespecífica, em pacientes com doenças inflamatórias crônicas que apresentam envolvimento sistêmico.

Diagnóstico diferencial^{1-5,16}

- Hipotireoidismo com escleromixedema.
- Escleredema de Buschke.
- Fasciíte eosinofílica.
- Escleredema associado a diabetes .
- Fenilcetonúria (lesões esclerodermia-símiles).
- Esclerodermia associado à porfiria cutânea tarda.
- Esclerodermia induzido por fármacos (bleomicina, pentazocina, implante de silicone)
- Exposição a cloreto de vinil.
- Uso crônico de instrumentos vibratórios.
- Micose fungóide.
- Amiloidose primária.
- Síndrome carcinóide.
- Doença enxerto versus hospedeiro.
- Líquen escleroso.
- Variante esclerodermiforme da acrodermatite atrófica crônica.

TABELA 120.3 Critérios para classificação do desempenho funcional de pacientes com ES

Classificação	Critérios
Classe I	Não há sintomas durante as atividades usuais (dispneia, fadiga, dor torácica, síncope)
Classe II	As atividades habituais causam sintomas
Classe III	Mínimos esforços causam sintomas
Classe IV	Incapacidade para realizar qualquer tipo de atividade. Pode haver sintomas mesmo em repouso

QUADRO 120.1 Classificação da esclerose sistêmica

I. Pré-esclerodermia

- Fenômeno de Raynaud
- Capilaroscopia periungueal (CPU) com evidência de isquemia digital
- Autoanticorpos específicos: ACA, anti-Scl70 ou anti-RNA polimerase I, II e III
- Desenvolvimento de ES em cerca de três anos

II. Esclerose sistêmica “sine” esclerodermia

- Fibrose pulmonar ou renal, doença cardíaca ou do trato gastrointestinal
- Não há envolvimento cutâneo
- Fenômeno de Raynaud pode ou não ocorrer
- Autoanticorpos específicos podem ou não estar presentes

III. Esclerose sistêmica de forma limitada (ESl)

- Fenômeno de Raynaud durante anos ou décadas
- Envolvimento cutâneo limitado às mãos, à face, aos pés e aos antebraços (distribuição acral)
- CPU com dilatação de alças capilares, geralmente sem desvascularização acentuada
- Forma CREST (calcinose, Raynaud, esclerodactilia, esofagopatia, telangiectasias)
- Incidência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com ou sem calcinose, doença gastrointestinal ou doença pulmonar intersticial
- Raramente ocorre doença renal
- ACA presente em 80% dos casos
- Anti-Scl70 presente em 10% dos casos

IV. Esclerose sistêmica de forma difusa (ESd)

- Fenômeno de Raynaud de início recente (menos de um ou dois anos)
- CPU com dilatação capilar e áreas extensas de desvascularização
- Comprometimento cutâneo acral e do tronco
- Miosite, artrite e fibrose de tendões são frequentes
- Doença renal precoce e grave, doença intersticial pulmonar, doença gastrointestinal difusa e miocardiopatia
- Anti-Scl70 presente em 30% dos casos
- ACA presente em 5% dos casos
- Anti-RNA polimerase I, II ou III presentes em 12 a 25% dos casos

V. Esclerodermia de forma localizada

- Esclerodermia linear
- Morfeia

- Atrofoderma de Pasini-Pierini.
- Hemiatrofia facial progressiva.
- Algoneurodistrofia
- Lipodistrofias localizadas, distrofia fascial congênita.
- Fibrodisplasia ossificante progressiva.
- Síndrome de Werner.
- Progéria neonatal esclerodermiforme.
- Dermopatia restritiva.

TRATAMENTO

Atualmente, na prática diária, o tratamento da ES é feito de acordo com as manifestações clínicas que cada paciente apresenta. Até o momento, não existe comprovação de que um tratamento específico possa impedir a progressão da doença, pois um vez instalada a fibrose, este processo continua de forma autônoma. Por este motivo faz-se necessário um diagnóstico precoce, se possível numa fase onde somente a microangiopatia é identificada antes que a fibrose esteja estabelecida.^{6,15,17}

O transplante de medula óssea parece ser um tratamento promissor para pacientes com ES, principalmente naqueles com doença recente, refratária e rapidamente progressiva.^{5,6}

■ Manifestações cutâneas

D-penicilamina. Esse medicamento foi utilizado durante muitos anos para tratamento específico do envolvimento cutâneo (esclerodermia), devido ao seu possível efeito antifibrótico. Entretanto, recentes estudos controlados não comprovaram a eficácia da droga.^{2,4-6} Outros fármacos como EDTA, óleos vegetais, vitaminas, dextran e colchicina têm sido utilizadas na ESd mas os resultados são desanimadores.^{2,4-6}

Metotrexato. Utilizado em baixas doses, por via oral, pode ser eficaz para o tratamento do comprometimento cutâneo, principalmente em pacientes com ESd rapidamente progressiva, mas não para o comprometimento visceral. É utilizado também em pacientes com síndrome de superposição de ES com AR e PM.⁵⁻⁶

Corticosteroides. Seu uso fica restrito à fase edematosa do comprometimento cutâneo.⁵⁻⁶

■ Fenômeno de Raynaud

Nifedipina: pode ser utilizada doses entre 20 e 120mg/dia, mas se dá preferência às composições de liberação prolongada. Outros fármacos recomendados como anlodipina, captopril, losartana, prazosina parecem menos eficazes.⁵⁻⁶

Fonte: Carol e Guillevin.⁶

Agentes como quetanserina, pentoxifilina e fluoxetina foram investigados, mas os resultados foram discretos ou negativos.⁵⁻⁶

■ Ulcerações digitais (UD)

O tratamento visa à analgesia, à melhora da circulação digital, à prevenção de infecções, à cicatrização, à prevenção de recidiva das UD e de amputações. Para isso, é indicada a realização das seguintes medidas:

- Usar cremes e emulsões tópicas para manter a flexibilidade da pele.
- Evitar frio, nicotina e estresse emocional para reduzir a vasoconstrição.
- Utilizar hidrocoloides tópicos e curativos oclusivos.
- Administrar prostanoides via intravenosa (iloprost intravenoso) para rápida cicatrização das UD.
- Administrar inibidores dos receptores de ETs 1 e 2 (bosentana): eficácia na cicatrização das UD e na prevenção de recorrência das UD na ESd.
- Administrar inibidor de fosfodiesterases (sildenafil): terapia combinada com os inibidores de ET em pacientes que não respondem à monoterapia.^{5,6,17}

■ Manifestações musculoesqueléticas

- Analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides: são utilizados para controle da dor e da inflamação articular.
- Corticosteroides: são administrados para tratamento da miosite, serosite, artrite e na fase edematosa do comprometimento cutâneo. Deve ser usado com cautela devido ao risco de desencadear CRE.⁶
- Fisioterapia, massoterapia, correção postural, terapia ocupacional: essas terapias podem ser realizadas para alívio da dor, inflamação, prevenção e correção de deformidades e reabilitação funcional.⁶

■ Manifestações do trato gastrointestinal

- Fármacos antirrefluxo que agem também na motilidade esofágica, como os inibidores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol) são utilizados para controle do refluxo gastroesofágico, prevenção de ulcerações esofágicas e estenoses.
- Fármacos pró-cinéticos (domperidona): usadas para controlar os sintomas dos distúrbios da motilidade do TGI.
- Antibióticos: são utilizados de forma alternada (ciclos rotatórios de diferentes antibióticos) em infecções intestinais.^{1,2,4-6}

■ Crise renal esclerodérmica

- IECAs (enalapril, captopril, ramitril): utilizadas para controlar rapidamente a pressão arterial.
- Tratar as comorbidades, como insuficiência cardíaca, hipovolemia e efeito nefrotóxico de fármacos, como D-penicilamina e anti-inflamatórios não esteroides.
- Evitar o uso de corticosteroides.^{2,4-6}

■ Comprometimento cardíaco

- Realizar o diagnóstico e o tratamento específico de arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia e pericardite sintomáticas.^{2,4-6}

■ Comprometimento pulmonar

- Ciclofosfamida intravenosa (tratamento em pulsoterapia) é utilizada para controle de alveolite fibrosante (AV) e fibrose intersticial pulmonar (FIP), entretanto são necessários novos estudos para demonstrar sua real eficácia como droga modificadora de doença.^{5,6}
- Na HAP, o objetivo principal do tratamento é a vasodilatação. São utilizados fármacos pertencentes a quatro principais classes terapêuticas:^{6,19,20,22}
 - Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina e anlodipina).
 - Antagonistas dos receptores de endotelina (bosentana, sitaxsentana e ambrisentana).
 - Inibidores das fosfodiesterases (sildenafil).
 - Prostanoides ou derivados da prostaciclina: epoprostenol (uso intravenoso; padrão-ouro para tratamento de pacientes de classe funcional IV da OMS).
- Treprostinil: uso subcutâneo em pacientes com HAP secundária a doenças do tecido conectivo, de classe funcional III e IV da OMS.
- Iloprost inalatório ou intravenoso: pacientes com HAP de classe funcional III e IV da OMS.
- Beraprost: uso oral.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O diagnóstico de ES da paciente do caso clínico em questão fundamenta-se na história clínica e no exame físico, que caracteriza a forma limitada da ES, ou forma CREST (calcinose, Raynaud, esofagopatia, esclerodactilia e telangiectasias). Os valores da VSG e da proteína C-reativa estão elevados, achados estes que mesmo inespecíficos, são frequentes nestes pacientes com doenças inflamatórias crônicas que apresentam envolvimento sistêmico. À pesquisa de autoanticorpos específicos através do teste de imunofluorescência

indireta, detectou-se títulos superiores a 1/640 em padrão centromérico de fluorescência. Este padrão refere-se a autoanticorpos anticentrômero, específicos para ES forma CREST, estando presentes em 50 a 90% destes pacientes. Outros exames laboratoriais solicitados, incluídos os para a avaliação da função renal, foram normais.

A cintilografia de esôfago – exame de alta sensibilidade para identificar estágios precoces da dismotilidade esofágica – solicitada para esta paciente evidenciou estase no terço inferior do esôfago tanto para alimentos sólidos quanto líquidos nas posições sentada e deitada.

Embora clinicamente a paciente não apresentasse sinais ou sintomas de comprometimento pulmonar, foram solicitados raio X de tórax e TCPAR (esta última mais sensível para identificar fases iniciais, ainda assintomáticas, de alveolite fibrosante e fibrose pulmonar). Os resultados destes exames, assim como do eletrocardiograma em repouso, foram normais, mas serão repetidos a cada ano para acompanhamento da evolução da doença. Ecocardiograma Doppler foi solicitado para se ter uma estimativa da pressão arterial pulmonar (PAP), uma vez que a prevalência de hipertensão arterial pulmonar (HAP) é maior nestes pacientes com a forma CREST da ES. Se a PAP estimada no ecocardiograma fosse maior ou igual a 40mmHg, estaria indicado o CAT de ventrículo direito para diagnóstico definitivo de HAP e indicar o tratamento mais adequado para esta paciente. Neste caso, será repetido também anualmente o ecocardiograma ou se houver suspeita clínica de HAP no acompanhamento da paciente.

O tratamento instituído para esta paciente foi o uso de vasodilatador como nifedipina (10 a 30mg/dia), medidas anti-refluxo (omeprazol 20mg/dia, em jejum pela manhã) e fármacos pró-cinéticos (domperidona 10mg, 2x/dia, antes das refeições principais). Corticosteroide (prednisona 20mg/dia) foi utilizado para a fase edematosa da ES (a paciente apresentava edema difuso dos dedos das mãos) e das artralguas, entretanto seu uso não foi contínuo nem por tempo prolongado.

REFERÊNCIAS

1. Hummers LK, Wigley FM. Scleroderma. In: Imboden J, Hellmann D, Stone J, editors. *Current rheumatology: diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 228-36.
2. Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
3. Walker JG, Fritzler MJ. Systemic sclerosis. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa: Humana; 2008. p.31-6.
4. Mayes MD, Varga J, Buch MH, Seibold JR. Systemic sclerosis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LeJ, White PJ, editors. *Primer on the rheumatic disease*. 13th ed. New York: Springer; 2008. p. 343-62.
5. American College of Rheumatology. UpToDate in rheumatology [Internet]. Waltham: UpToDate; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/home/clinicians/specialties/rheumatology.html>.
6. Carol D, Guillevin L. Raising the profile of systemic sclerosis. In: 3rd International Systemic Sclerosis Forum; 2009 Feb 29- Mar 01; Basel, Switzerland; 2009.
7. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(1):75-91.
8. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA Jr, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):183-9.
9. Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, Restelli VG, Brenol JC. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Exp Rheumatol*. 2005;23(6):789-94.
10. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31(2):286-94.
11. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. v. 2.
12. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):1093-108.
13. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(3):735-6.
14. Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B, Taliberti BH, von Mühlén CA, Bichara CDA, et al. 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(2):89-109.
15. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1283-9.
16. Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R, Coppock J, Maddison P, et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol*. 1992;31(7):457-60.
17. Matucci-Cerinic M, Miniati I, Denton CP. Systemic sclerosis. In: Bijlsma JWW, editor. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. London: BMJ; 2009.
18. Denton DP, Black C. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol*. 2005;26(11):596-602.
19. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78.
20. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia: diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão arterial pulmonar [Internet]. São Paulo: SBC; 2005 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>.
21. Herrick A. Diagnosis and management of scleroderma peripheral vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):89-114.
22. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1336-40.

Espondilite anquilosante

Inês Guimarães da Silveira
Melissa Cláudia Bisi

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 36 anos, que exerce a profissão de porteiro, procura atendimento primário devido à dor lombar. Relata que apresenta dores torácica e lombar há mais de quinze anos, tendo recebido diferentes diagnósticos: fibromialgia, "ciático" e "ganho secundário". A dor piora pela manhã, após repouso prolongado, acordando-se devido à dor na região das nádegas. A dor atenua com a realização de exercícios e irradia do glúteo, pela região posterior da coxa, até o joelho. Também relata apresentar dor nos calcanhares há cinco anos.

Ao analisar a história médica, refere que teve dor no quadril direito e no esquerdo dos 9 aos 12 anos, para a qual não foi estabelecido diagnóstico. Na história familiar, há um tio com reumatismo na coluna, um irmão com uveíte. Ao realizar exame físico, são constatados perda da mobilidade da coluna na flexão, na extensão e na lateralização, retificação da coluna lombar com perda da lordose fisiológica, aumento da cifose dorsal, protrusão anterior da região cervical, diminuição da expansão da caixa torácica, teste de Gaenslen positivo para sacroileíte. Solicitam-se raio X de coluna cervical, torácica e lombar e articulações sacroilíacas, velocidade de sedimentação globular (VSG), teste de proteína C-reativa, fator reumatoide e tipagem HLA-B27.

DEFINIÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença sistêmica crônica de etiologia indeterminada com forte predisposição genética, caracterizada pelo acometimento da coluna vertebral, principalmente das articulações sacroilíacas.

Articulação sacroilíaca: parte sinovial localizada na porção inferior da articulação, região que deve ser analisada no exame de imagem.

CLASSIFICAÇÃO

A EA é uma das doenças típicas das espondiloartrites (EpAs), denominação atual das espondiloartropatias soronegativas. As EpAs compreendem um grupo de doenças inflamatórias com características comuns: comprometimento inflamatório de articulações sacroilíacas, entesites, artrite (principalmente de articulações dos membros inferiores), ausência de fator reumatoide e nódulos subcutâneos, presença do HLA-B27, uveíte em torno de 30 a 40% dos casos e outras manifestações. A EA é a mais comum das EpAs e apresenta o quadro característico

Anatomia aplicada

Esqueleto axial: compreende coluna e articulações sacroilíacas.

Êntese: região onde ocorre a inserção de tendão, ligamento, cápsula ou fáscia junto ao osso.

Entesite: é a inflamação da inserção de tendões, ligamentos, aponeuroses, ânulo fibroso e cápsula articular.

axial citado. Outras manifestações extraesqueléticas que ocorrem em pacientes com EpAs, como psoríase, uretrite e doença inflamatória intestinal, auxiliam a realizar o diagnóstico diferencial com outras EpAs típicas: artrite psoriásica, artrite reativa, artrite associada à doença inflamatória intestinal (Fig. 121.1). Também fazem parte desse grupo os quadros de início recente de EpA indiferenciada e espondilite anquilosante juvenil.¹

ETIOLOGIA

Não se sabe sobre a etiologia dessa doença. A suscetibilidade genética é fortemente reconhecida; no entanto a expressão clínica da EA depende da existência de fatores ainda sob estudo, como infecções e interação com subtipos de HLA-B27.

PATOGÊNESE

A entesite seria o sítio inicial da inflamação da EA. Os achados patológicos da região da entesite são inflamação, fibrose, erosão e ossificação. A sinovite e a bursite também são observadas, principalmente junto a entesite.

EPIDEMIOLOGIA

A EA pode ser responsável por até 5% dos casos de lombalgia crônica. A prevalência mundial da EA varia, conforme raça e região, de 0,1 a 1,4% (a média é de 0,5%). A apresentação típica é mais comum em homens brancos, devido à prevalência maior do HLA-B27, com início dos sintomas na adolescência ou quando adulto jovem. Estudos apontam uma demora para estabelecer o diagnóstico de EA de 3 a 11 anos.^{1,2}

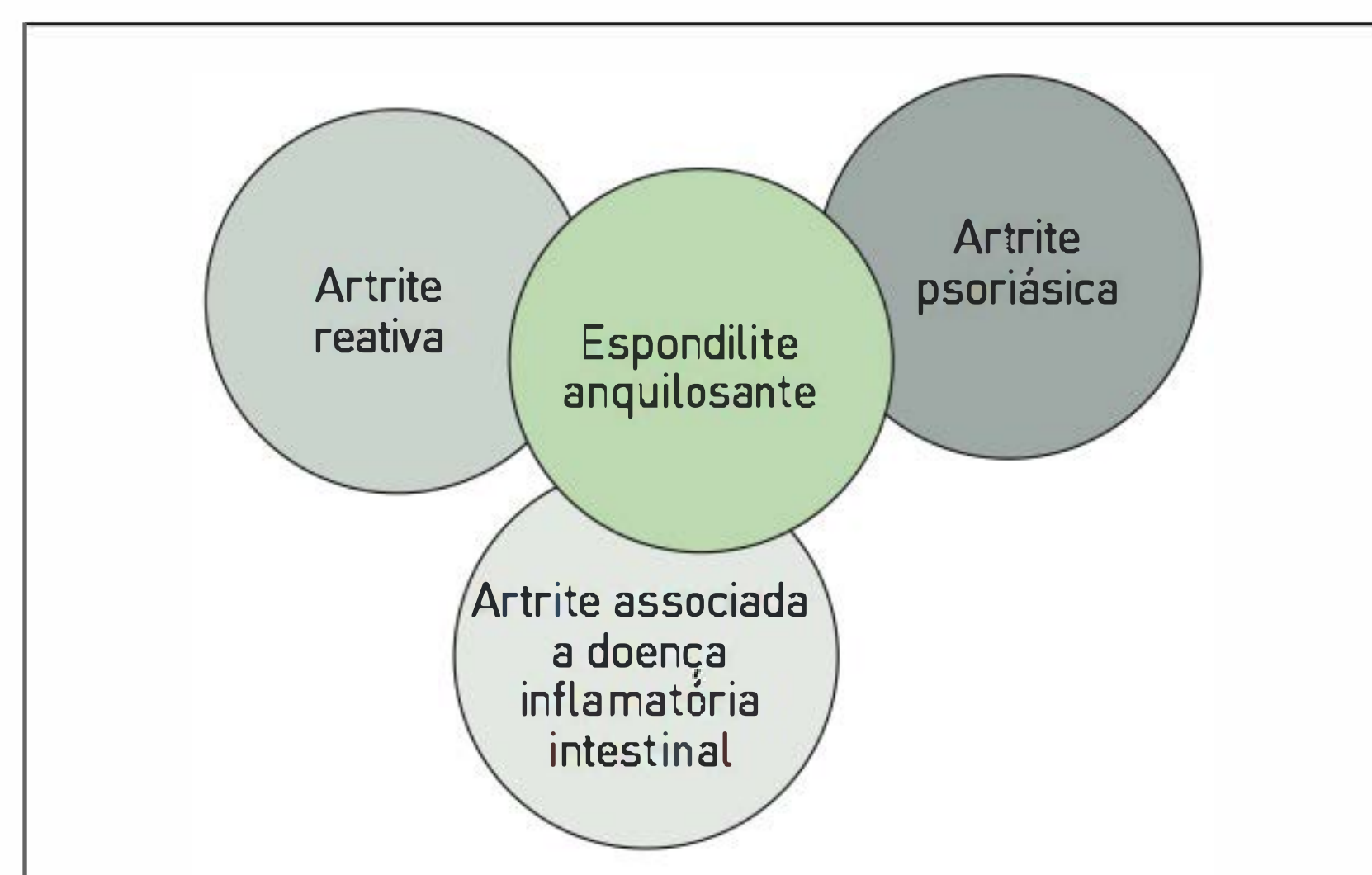


FIGURA 121.1

Classificação das espondiloartrites.

SINAIS E SINTOMAS

O sintoma característico da EA do adulto é a dor lombar inflamatória de apresentação inicial insidiosa em indivíduos com mais de 16 anos. Em crianças e adolescentes, o comprometimento do quadril sugere EpA. A dor lombar persiste por mais de três meses. É denominada inflamatória quando agrava em repouso e atenua ao realizar exercício, sendo diferenciada da dor mecânica, que piora com o exercício. Dor noturna, rigidez matinal prolongada e fadiga ocorrem comumente.^{1,2} A ocorrência de sintomas constitucionais, como febre baixa e perda ponderal, no início da doença, é infrequente.

A dor e a rigidez da coluna geralmente iniciam na região lombar baixa, com característica ascendente para região dorsal e cervical de forma insidiosa. A inflamação pode causar deformidades de todos os segmentos espinais pela fusão dos corpos vertebrais, resultando em coluna em bambu e posição de esquiador com o desenvolvimento da doença sem tratamento.³

Uma das características mais comum da EA é a sacroileíte, inflamação da articulação sacroilíaca, que se manifesta por dor inespecífica localizada na região da coluna lombar, inguinal e das nádegas. Suspeita-se da ocorrência dessa inflamação devido à dor alternante em nádegas, e ela pode ser pesquisada por meio do teste de Gaenslen (com o paciente em decúbito dorsal, o membro inferior do lado a ser testado deve estar pendente para fora da maca e o outro membro com o joelho flexionado, traciona-se o membro pendente contra a maca; o teste é positivo se houver dor na região sacroilíaca). O teste de Schober modificado (Quadro 121.1) é utilizado principalmente em estudos ou no acompanhamento da evolução e identifica limitação da flexão da coluna lombar.^{3,4}

A entesite ocorre com muita frequência em pacientes com EpAs, e pode ser confundida com tendinites de repetição relacionadas a esforço ou uso de sapatos inadequados. O local mais comum de entesite é o tendão calcâneo, também conhecido como tendão de Aquiles. Essa entidade causa muita dor, edema e restrição do movimento.

A artrite pode acometer qualquer articulação, mas geralmente afeta membros inferiores: quadril, joelhos,

QUADRO 121.1 Teste de Schober modificado

1. Com o paciente em pé, deve-se fazer uma marca na região lombar na linha média entre as duas espinhas ilíacas posterossuperiores e outra marca 10 cm acima da primeira.
2. Pede-se para o paciente fletir o tronco o máximo possível, sem flexionar os joelhos.
3. A distância medida normal entre as duas marcas deve aumentar de 10 para 15 cm.

tornozelos e articulações metatarsofalângicas. Com exceção dos ombros, as articulações dos membros superiores quase não são afetadas. Em geral, a sinovite é oligoarticular, assimétrica e episódica, diferenciando-se, assim, da artrite reumatoide.³

■ Manifestações extraesqueléticas da EA

- Lesões oculares: em 30% dos pacientes, ocorre uveíte anterior aguda em qualquer momento da doença, em geral recorrente, caracterizada por inflamação ocular unilateral alternada, com dor, vermelhidão, lacrimejamento, fotofobia e visão borrada.
- Envolvimento cardiovascular: aortite, regurgitação aórtica, disfunção do miocárdio e anormalidades na condução cardíaca.
- Envolvimento pulmonar: ocorre fibrose de lobos superiores em menos de 1% dos pacientes e diminuição da expansibilidade torácica.
- Lesões neurológicas: fraturas, subluxação atlantoaxial ou ossificação do ligamento longitudinal posterior, causando mielopatia compressiva e síndrome da cauda equina.
- Envolvimento do trato urinário: nefropatia por IgA, amiloidose secundária e prostatite crônica.

Com exceção do comprometimento ocular, as outras manifestações não ocorrem com frequência. Pode haver lesões no íleo terminal e no colo em pacientes assintomáticos.^{1,4,5}

DIAGNÓSTICO

Para a confirmação do diagnóstico de EA definida e a classificação da doença, os critérios mais utilizados são os de Nova York modificados, de 1984, que combinam critérios clínicos e radiográficos. Conforme os critérios, para o diagnóstico de EA, é necessário que haja um critério clínico e um radiográfico.¹⁻³

Os critérios clínicos são os seguintes:

- Dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com a realização de exercício e não alivia em repouso.
- Limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital.
- Expansibilidade torácica diminuída (corrigida para idade e sexo).

Os critérios radiográficos são os seguintes:

- Sacroileíte bilateral, grau 2, 3 ou 4.
- Sacroileíte unilateral, grau 3 ou 4.

QUADRO 121.2 Graus radiográficos de sacroileíte

Grau 0: Normal

Grau 1: Alterações suspeitas

Grau 2: Anormalidades mínimas – pequenas áreas localizadas com erosão ou esclerose, sem alteração de espaço articular

Grau 3: Anormalidades moderada ou avançada – erosões, evidência de esclerose, alargamento articular ou anquilose parcial

Grau 4: Anquilose total

A importância atual do diagnóstico precoce é consequência dos avanços na área diagnóstica, terapêutica e prognóstica de EA. A possibilidade de EA, a partir de dor lombar, faz parte da rotina do reumatologista, devendo ser conhecida também pelo clínico (Quadro 121.3). O estudo coordenado pelo Dr. Rudwaleit é um exemplo do raciocínio diagnóstico na EA. O paciente com dor lombar crônica parte de uma probabilidade pré-teste de 5% e, considerando achados positivos na anamnese, exames físico, laboratoriais e de imagem para EpAs, utilizando cálculos de *likelihood ratios* múltiplos, pode-se chegar a uma probabilidade pós-teste de mais de 90% (Fig. 121.5).³

■ Exames laboratoriais

Não há marcadores laboratoriais para EA. Os testes de HLA-B27 positivo e fator reumatoide negativo podem apenas reforçar a hipótese diagnóstica. A velocidade de sedimentação globular (VSG) e o teste da proteína C-reativa (PCR) podem indicar atividade inflamatória, auxiliando o acompanhamento da doença.⁵

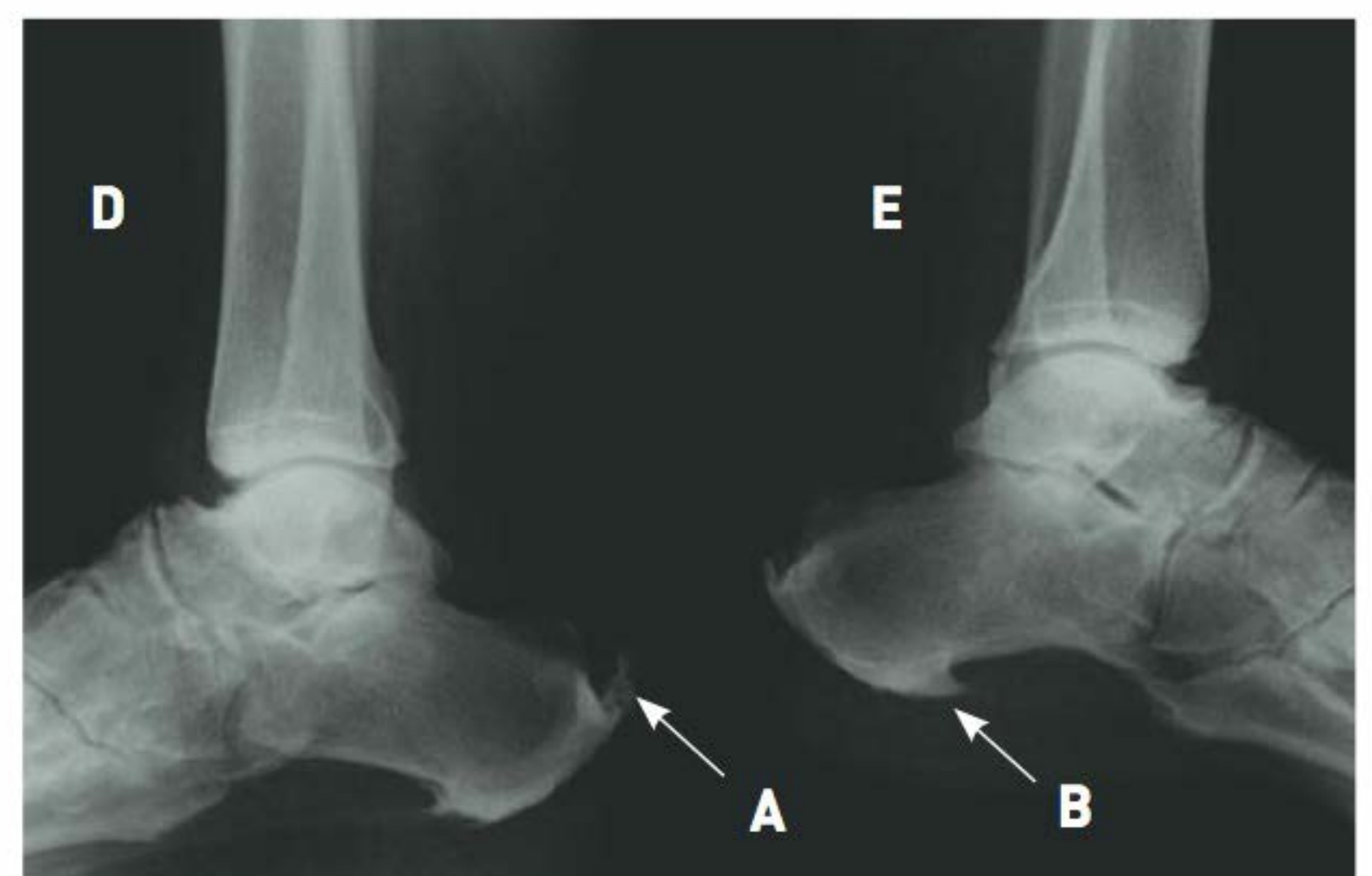


FIGURA 121.2

Homem de 36 anos, com espondilite anquilosante há 15 anos, com entesopatia na inserção do tendão calcâneo (A) e da fásia plantar (B).

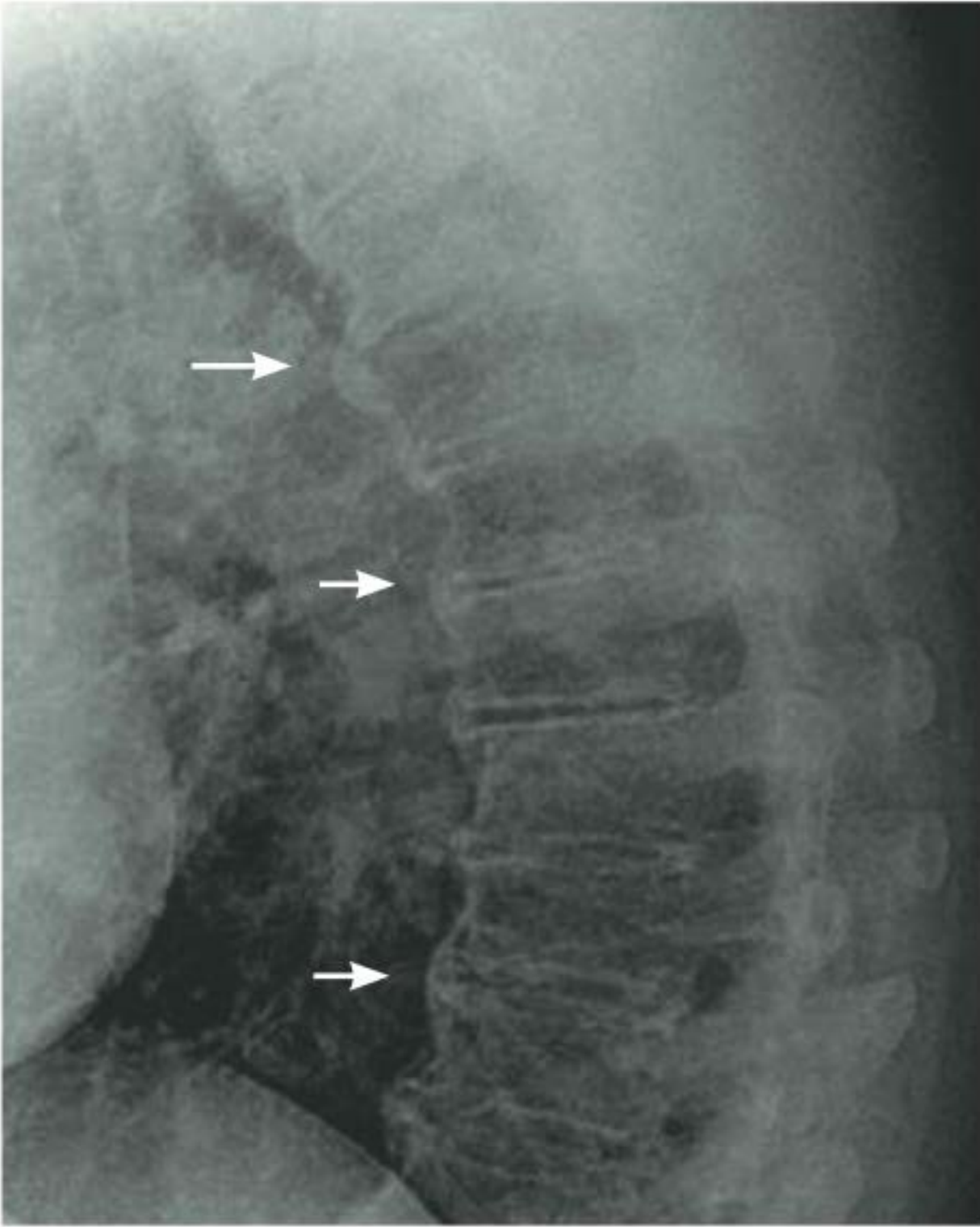


FIGURA 121.3

Paciente com calcificação do ligamento longitudinal anterior (sindesmófito) em várias vértebras da coluna torácica no raio X em perfil (setas).

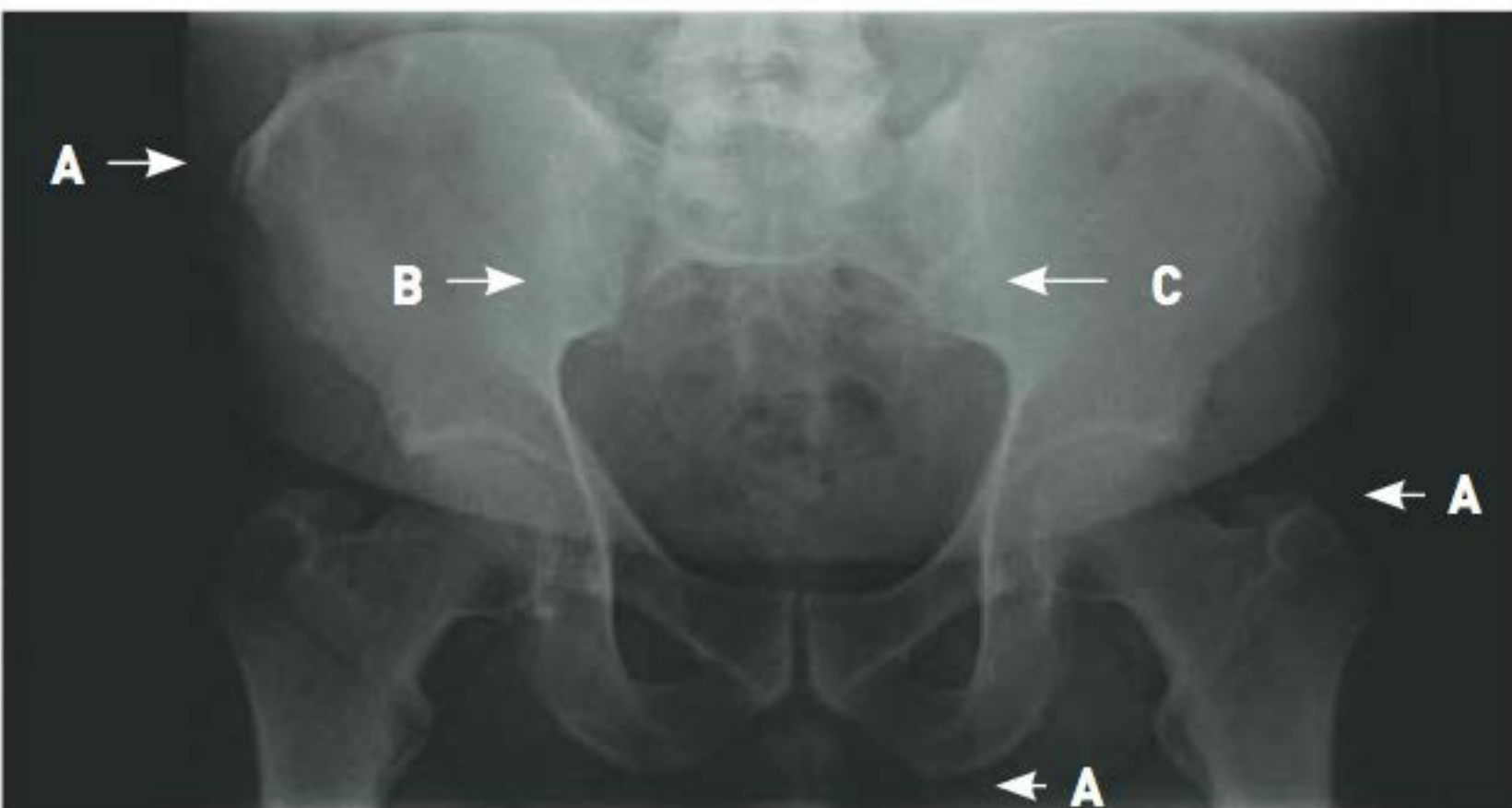


FIGURA 121.4

Paciente com entesopatia na crista ilíaca, na tuberosidade isquiática e no trocanter maior (A), sacroileíte grau 4 à direita com desaparecimento do espaço articular (B) e sacroileíte grau 3-4 com pseudoalargamento de sacroilíaca esquerda evoluindo para anquilose (C).

Exames de imagem

Deve-se solicitar raio X de articulações sacroilíacas para avaliação adequada. Entretanto, nos estágios iniciais da doença, a radiografia pode não evidenciar alterações. A tomografia computadorizada (TC) de articulações sacroilíacas pode definir melhor os casos duvidosos. Considerando a importância do diagnóstico precoce, a ressonância magnética nuclear (RM) com STIR (supressão de gordura) é o exame mais sensível e específico para evidenciar a lesão inicial, apesar do alto custo. Não se indica a realização de cintilografia óssea para diagnóstico de sacroileíte inflamatória, pois esse teste apresenta

QUADRO 121.3 O diagnóstico da EA deve ser considerado nas seguintes situações

- Paciente adulto jovem
- Dor lombar de caráter inflamatório
- Dor alternante em nádegas
- Dor torácica
- Duração de mais de três meses
- Rigidez matinal
- Uveíte
- Sinovite (assimétrica, membros inferiores)
- Entesites
- História familiar de EA ou de outra espondiloartrite

baixa especificidade. A ultrassonografia pode auxiliar a identificação de edema articular, tenossinovites e principalmente atividade inflamatória nos locais de enteses por meio do uso de *power Doppler*.

Além das alterações radiográficas de envolvimento inflamatório de articulações sacroilíacas citadas no Quadro 121.2, outras alterações características da EA estabelecida podem ser observadas em raio X da coluna (vértebras quadrangulares, retificadas; sindesmófitos vertebrais; calcificações do ânulo fibroso; calcificação de ligamentos longitudinais e coluna em bambu) e raio X de ênteses (osteíte: erosões, esclerose e sindesmófitos). Os locais mais comuns de entesopatia nos exames de imagem são os seguintes: calcâneos, tendão patelar, trocanter maior, crista ilíaca, tuberosidade isquiática e junções costovertebrais (Figs. 121.2, 121.3 e 121.4).^{1,5}

Diagnóstico diferencial

- A dor persistente por, no mínimo, três meses auxilia o diagnóstico diferencial com lombalgia mecânica, responsável por 90% das causas de dor lombar; entre as mais frequentes estão: problemas posturais e síndromes miofasciais.
- Deve-se realizar diagnóstico diferencial com outras EpAs com comprometimento axial.

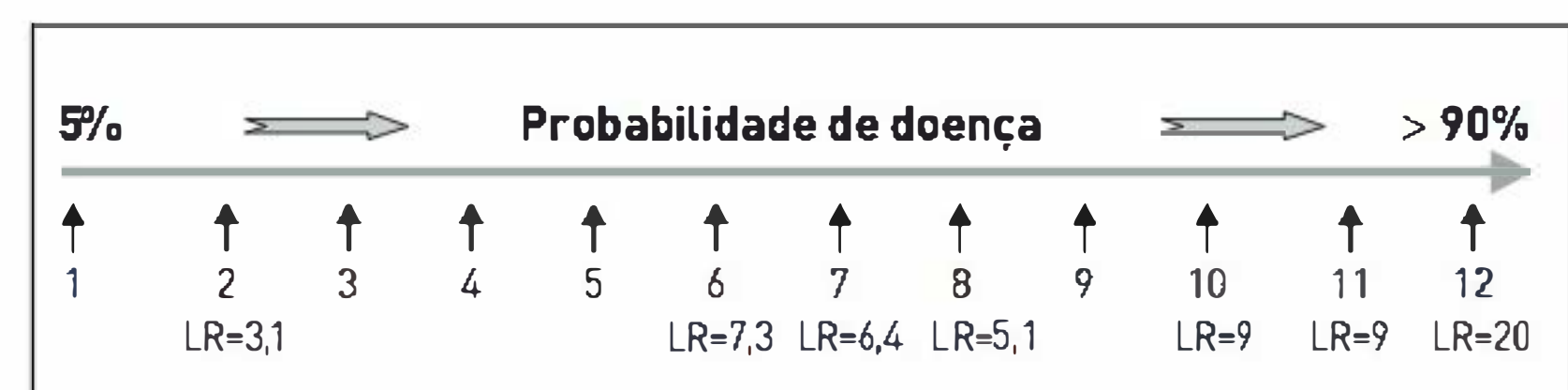


FIGURA 121.5

1. Dor lombar crônica; 2. dor lombar inflamatória; 3. entesite – dor no calcâneo; 4. artrite periférica; 5. dactilite; 6. uveíte anterior aguda; 7. história familiar positiva; 8. boa resposta a AINEs; 9. VSG ou PCR elevadas; 10. presença do HLA-B27; 11. RM (STIR) alterada; 12. sacroileíte ao raio X grau 3.

Fonte: Modificada de Rudwaleit e colaboradores.³

- Deve-se estar atento para evidência de osteíte condensante do íliaco (achado radiográfico) em raio X de bacia e revisar esse dado a fim de verificar se não é sacroileíte.
- Aspectos radiográficos da coluna podem ser confundidos com a hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH ou doença de Forestier), doença não inflamatória que ocorre em indivíduos com mais de 50 anos.
- Alterações em exames de imagem das articulações sacroilíacas também ocorrem por artrose ou infecção.^{1,4,5}

TRATAMENTO

O tratamento da EA é realizado com base no uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). As drogas antirreumáticas modificadoras da doença, como metotrexato e sulfassalazina, são utilizadas para tratar as manifestações periféricas da doença; entretanto não há evidência científica de que melhore a inflamação na coluna e nas ênteses. Recentemente houve um avanço no tratamento da EA, com o advento da terapia biológica com agentes inibidores do fator de necrose tumoral, os anti-TNF.⁵ Esses medicamentos são utilizados para controlar a doença refratária e o acometimento axial, melhorando os índices de qualidade de vida. Os medicamentos biológicos aprovados até o momento para o tratamento da EA são infliximabe, etanercepte e adalimumabe; contudo novos medicamentos estão sendo pesquisados. Alguns cuidados são necessários para segurança na prescrição (Quadro 121.4).⁶

Além do tratamento medicamentoso, estudos têm observado que a atividade física e a fisioterapia podem melhorar a qualidade de vida e a inabilidade cotidiana

QUADRO 121.4 Contraindicações de agentes anti-TNF

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none">• Infecção ativa• Histórico de infecção recorrente• Tuberculose não tratada• Insuficiência cardíaca congestiva grau III ou IV• Esclerose múltipla ou neurite óptica• Neoplasia ativa ou recente (exceto câncer de pele)• Histórico de lúpus eritematoso sistêmico	<ul style="list-style-type: none">• Gravidez• Lactação• Hepatites B e C

desses pacientes. Deve-se incentivá-los a praticar exercícios rotineiramente para aumentar a expansibilidade torácica, a amplitude de movimentos e o condicionamento físico.⁷

Segundo o consenso do grupo Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS), para iniciar a terapia anti-TNF, os pacientes devem ter passado por tentativa de tratamento com, pelo menos, dois tipos de AINEs. As tentativas de usar AINEs são caracterizadas por tratamento durante mais de três meses na dose máxima recomendada ou tolerada ou tratamento com duração de menos de três meses se cancelado por intolerância, toxicidade ou contraindicação. A doença deve apresentar-se na forma ativa, moderada ou grave, por mais de quatro semanas. A atividade da doença é avaliada por meio das provas de atividade inflamatória e do índice BASDAI (do inglês *Bath ankylosing spandylitis disease activity*) maior ou igual a 4 (0-10).¹

PROGNÓSTICO

Em geral, não há cura para a doença, mas ela pode apresentar períodos de remissão. O curso clínico da EA caracteriza-se por exarcebações e remissões. Sem tratamento adequado, a doença pode evoluir progressivamente, causando alterações articulares permanentes, como a postura de “esquiador” (flexão do quadril, retificação da coluna). Essas modificações comprometem a qualidade de vida do paciente, resultando em incapacidade laboral e dificuldade para realizar suas atividades cotidianas. O diagnóstico e o início do tratamento executados precocemente podem modificar a evolução para anquilose.⁵

CASO CLÍNICO COMENTADO

O paciente desse caso apresenta dor lombar inflamatória, clínica sugestiva de dor em articulações sacroilíacas, entesite (fascite plantar), artrite periférica (quadril) na infância e história familiar de HLA-B27 (uveíte).

Confirma-se o diagnóstico definitivo de EA pela história de lombalgia inflamatória de mais de três meses de evolução e pelo raio X simples que evidencia sacroileíte de grau 3 a 4 bilateral (Fig. 121.2). Não há necessidade de realizar tomografia ou RM por ser um diagnóstico tardio. A PCR evidencia resultado elevado; o VSG, normal; o HLA-B27, positivo; o fator reumatoide, negativo. Indicam-se o uso de AINEs e a realização de fisioterapia motora com foco em exercícios de extensão para coluna. Devido à falta de resposta clínica, BASDAI de 8 pontos e o resultado de PCR elevado após o uso de três diferentes AINEs durante mais de seis meses, indica-se o uso de um agente biológico

anti-TNF, havendo excelente resposta clínica, correção do índice de atividade, normalização da PCR e melhora da qualidade de vida, de forma a possibilitar que o paciente execute novamente suas atividades laborais.

REFERÊNCIAS

1. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:iii1-44.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early? *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.
4. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.

5. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(4):233-42.

6. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):817-24.

7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.

SITES SUGERIDOS

Assessment of Spondyloarthritis International Society [Internet]. Maastricht: ASAS; c2003-2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: www.asas-group.org.

Sociedade Brasileira de Reumatologia [Internet]. São Paulo: SBR; c2012 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: www.reumatologia.com.br.

Fibromialgia

Ilóite M. Scheibel

Sandra Helena Machado

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 18 anos, branca, estudante, é acompanhada no ambulatório de reumatologia por apresentar artrite idiopática juvenil (AIJ) desde os 6 anos de idade. Inicialmente queixa-se de dores difusas nos braços, pescoço e membros inferiores, havendo piora nos últimos seis meses. Relata também edema e dormência nas mãos e nos pés e dificuldade para dormir, acordando pela manhã com sensação de não ter dormido. Nos últimos meses, apresentou cefaleia, tendo que faltar diversas vezes às atividades escolares devido ao quadro de dor. A paciente associa a piora do quadro à crise de desestruturação familiar e à recidiva da atividade inflamatória articular da AIJ. Ao realizar exame físico, não se verifica edema ou alteração na mobilidade articular, não indicando artrite. Apresenta hipersensibilidade tátil em 12 pontos. Os exames laboratoriais, hemograma e hemossedimentação, evidenciam resultados normais, e, na avaliação radiológica, não há alterações além das relacionadas a sequelas da AIJ.

DEFINIÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa difusa, idiopática e crônica, caracterizada por dor musculoesquelética não articular, em que não ocorre acometimento inflamatório, mas há diversos sintomas, incluindo fadiga, disfunção cognitiva, distúrbios do sono, cefaleia, parestesias, rigidez matinal, ansiedade e humor deprimido.^{1,2}

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR, do inglês American College of Rheumatology) define fibromialgia como dor generalizada crônica (por mais de três meses, axial, com comprometimento de segmento superior e inferior, lado direito e esquerdo) e à palpação de, no mínimo, 11 dos 18 pontos anatômicos.³

EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 2% da população dos Estados Unidos apresenta fibromialgia, incidência similar à de muitos países da Europa e da Ásia. É seis vezes mais prevalente em mulheres (3,4%)

do que em homens (0,5%) entre 20 e 50 anos. Contudo, é observada também em crianças, adolescentes, homens e pessoas mais velhas. Frequentemente, os pais relatam fibromialgia, indicando uma relação genética e ambiental.^{1,2}

Aproximadamente 20% dos pacientes com artrite reumatoide e 50% daqueles com lúpus eritematoso sistêmico apresentam fibromialgia, o que dificulta o tratamento da doença de base.⁴

O custo da doença é alto. Estudos mostram que os pacientes com fibromialgia perdem mais horas de trabalho do que a população em geral.^{2,3}

PATOGENESE

Há controvérsias entre os reumatologistas sobre o fato de a fibromialgia existir como uma entidade clínica distinta. As evidências contra a existência da fibromialgia incluem a ausência de anormalidades específicas e a dificuldade em avaliar as queixas de incapacidade feitas pelo paciente. Dor, fadiga e disfunção cognitiva podem ocorrer

devido a depressão e resposta inapropriada ao estresse. Os profissionais que defendem essa hipótese concluem que não há um distúrbio distinto, mas um padrão de comportamento adaptativo.

As características que favorecem que essa condição seja considerada uma síndrome clínica são a mudança no padrão de sono e as alterações nos transmissores neuroendócrinos, sugerindo uma má regulação do sistema autonômico e neuroendócrino. Há também a associação com certas doenças, como doenças da tireoide, pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana, mulheres com hiperprolactinemia. Observou-se que estas apresentam cerca de 15 vezes mais chance de desenvolver fibromialgia do que a população geral. São necessárias mais pesquisas para definir a fisiopatologia da fibromialgia.^{2,3}

SINAIS E SINTOMAS

A **dor** é o principal sintoma e é referida como queimação, rigidez, contratura e tensão. Apresenta-se de forma crônica e persistente com variações de intensidade. Pode originar-se em um ponto, como pescoço, coluna, ombros, e mover-se para outros, como costas, tórax, quadris, braços e pernas. Frequentemente, o paciente relata dor nas costas, com irradiação para as nádegas ou as pernas. A rigidez tende a ser pior pela manhã e diminuir no decorrer do dia.

Sentimento subjetivo de edema articular e parestesias sem sinais neurológicos são dois achados importantes.

Ocorre **fadiga** em mais de 90% dos casos, que é, ocasionalmente, a queixa principal. Os pacientes sentem-se muito cansados mesmo ao acordar. Se não há a fadiga, deve-se questionar o diagnóstico.

Entre os pacientes, 75% apresentam **cefaleia**, e o tipo mais comum é a enxaqueca.

Depressão ocorre em cerca de 30 a 50% dos pacientes.⁴

A **síndrome das pernas inquietas** também pode ser observada em pacientes com fibromialgia, além da síndrome do intestino irritável e dor abdominal crônica.

A anamnese deve ser detalhada, procurando evidências de trauma, abuso, ansiedade, depressão, pois sabe-se que a fibromialgia pode ser desencadeada por estresse emocional, doenças, cirurgias ou traumas.^{2,3}

Os sintomas variam em relação à hora do dia, à temperatura ambiental e à intensidade nas atividades. São mais evidentes em temperaturas frias e se há umidade e também durante o sono e situações de estresse físico ou mental. Os sintomas melhoram em clima quente e úmido, com moderada atividade física, sono adequado e relaxamento.

Exame físico

No exame físico, procura-se pelos pontos dolorosos.

Esses pontos em que os pacientes sentem dor, *tender points*, geralmente estão localizados sobre a inserção tendínea no osso e não são locais referidos como dolorosos espontaneamente pelo paciente. A pressão exercida nos pontos anatômicos deve corresponder a 4 kg/cm² ou à pressão necessária para ocorrer o branqueamento da ponta do primeiro dedo durante a pressão. A existência de pontos dolorosos auxilia, mas não é essencial para o diagnóstico. A relação dos nove pares de pontos de dor está apresentada no Quadro 122.1 e ilustrada na Figura 122.1.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Caracterizam a fibromialgia dor generalizada, hipersensibilidade à palpação em pontos específicos e outros sintomas, especialmente fadiga, transtornos do sono e parestesias.

QUADRO 122.1 Critérios diagnósticos de fibromialgia e pontos de dor definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia, em 1990

a. Dor generalizada por, no mínimo, três meses (dor em ambos os quadrantes, bilateral e axial)	
b. Dor à digitopressão – com força suficiente para branqueamento do dedo – em 11 dos 18 locais (9 pontos anatômicos de referência, considerados bilateralmente) listados a seguir.	
1. Suboccipital	Inserção do músculo suboccipital
2. Cervical baixo	Entre os processos transversos de C5 a C7, no terço inferior do músculo esternocleidomastóideo
3. Músculo trapézio	Porção medial da borda superior desse músculo
4. Músculo supraespinhoso	Borda medial superior das escápulas
5. Segundo espaço intercostal	3 cm lateralmente à borda esternal
6. Epicôndilo lateral dos cotovelos	2 cm distalmente ao epicôndilo lateral
7. Músculo glúteo	Porção média do quadrante superior externo
8. Trocanter maior	Posterior à proeminência do grande trocanter
9. Joelhos	Interlinha medial, no coxim gorduroso medial

Fonte: Wolfe e colaboradores.⁵

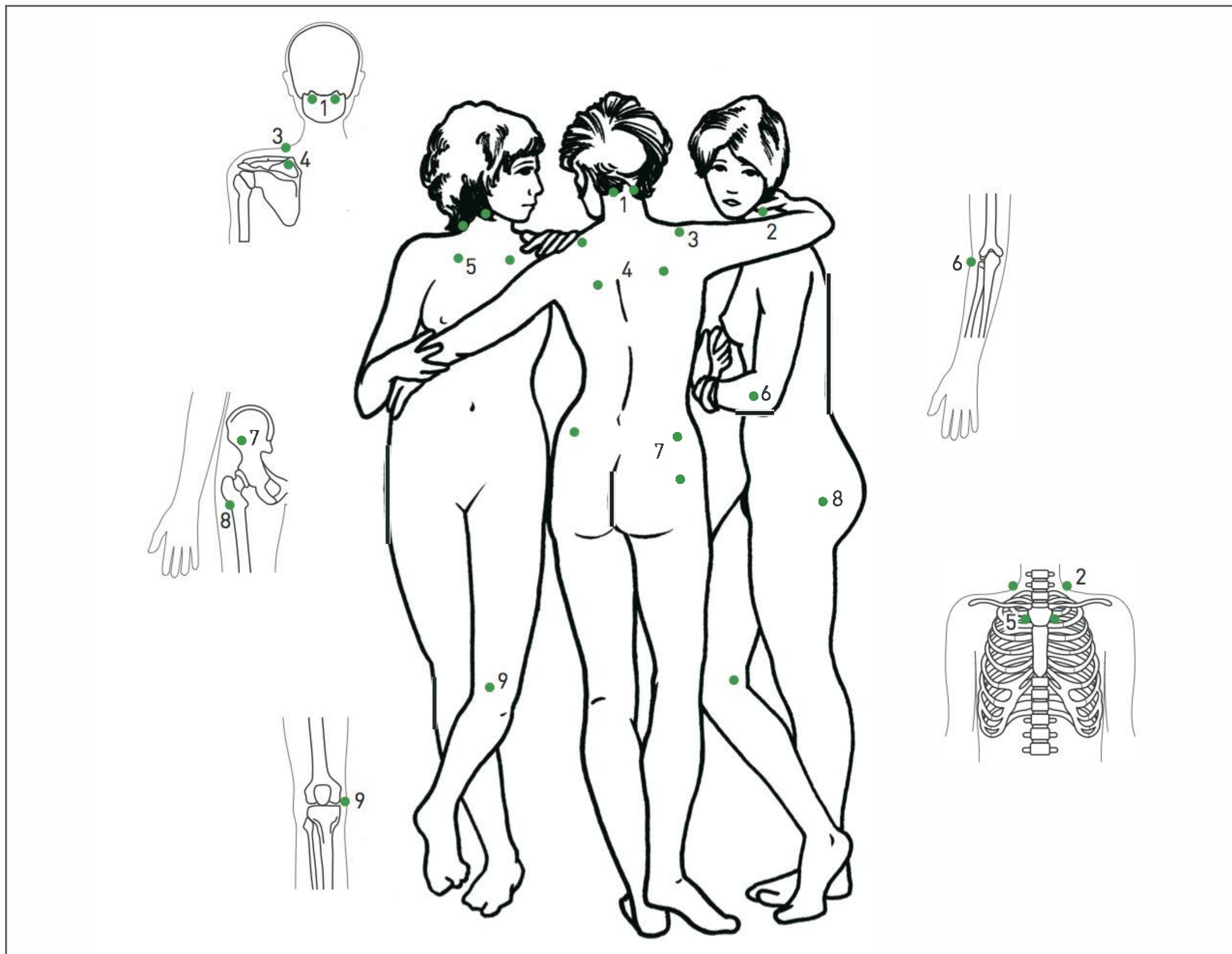


FIGURA 122.1

Relação entre pontos anatômicos de dor na fibromialgia e sua topografia. Numeração de acordo com dados do Quadro 122.1. Ilustração baseada na obra *As três graças*, 1639, de Peter Paul Rubens.

Conforme o ACR, estabelece-se o diagnóstico se o paciente apresenta história de dor em ambos os quadrantes e lado direito e esquerdo do corpo, assim como dor no esqueleto axial, durante, no mínimo, três meses, havendo de 11 pontos de dor entre os 18 sítios específicos anatômicos (Figura 122.2). A dor axial deve ser um sintoma constante.

■ Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui síndrome miofacial (muito semelhante à fibromialgia, mas a área de dor é bem localizada), síndrome da fadiga crônica e hipotireoidismo. Essas condições podem coexistir em pacientes com fibromialgia, tornando o diagnóstico mais difícil.⁵

■ Diagnóstico laboratorial

Não há exames de laboratório ou de imagem que auxiliem o estabelecimento do diagnóstico. Os exames devem ser realizados para descartar a possibilidade de outras causas de dor crônica. Devem ser solicitados hemograma, plaquetas, velocidade de hemossedimentação, função da tireoide, anticorpos anti-hepatite C, creatinofosfoquinase. Exames adicionais não devem ser realizados somente com base na indicação clínica.^{2,3}

TRATAMENTO

O manejo de pacientes com fibromialgia deve ser individualizado e ir além do tratamento da dor. Os demais sintomas devem ser abordados, como fadiga, transtornos

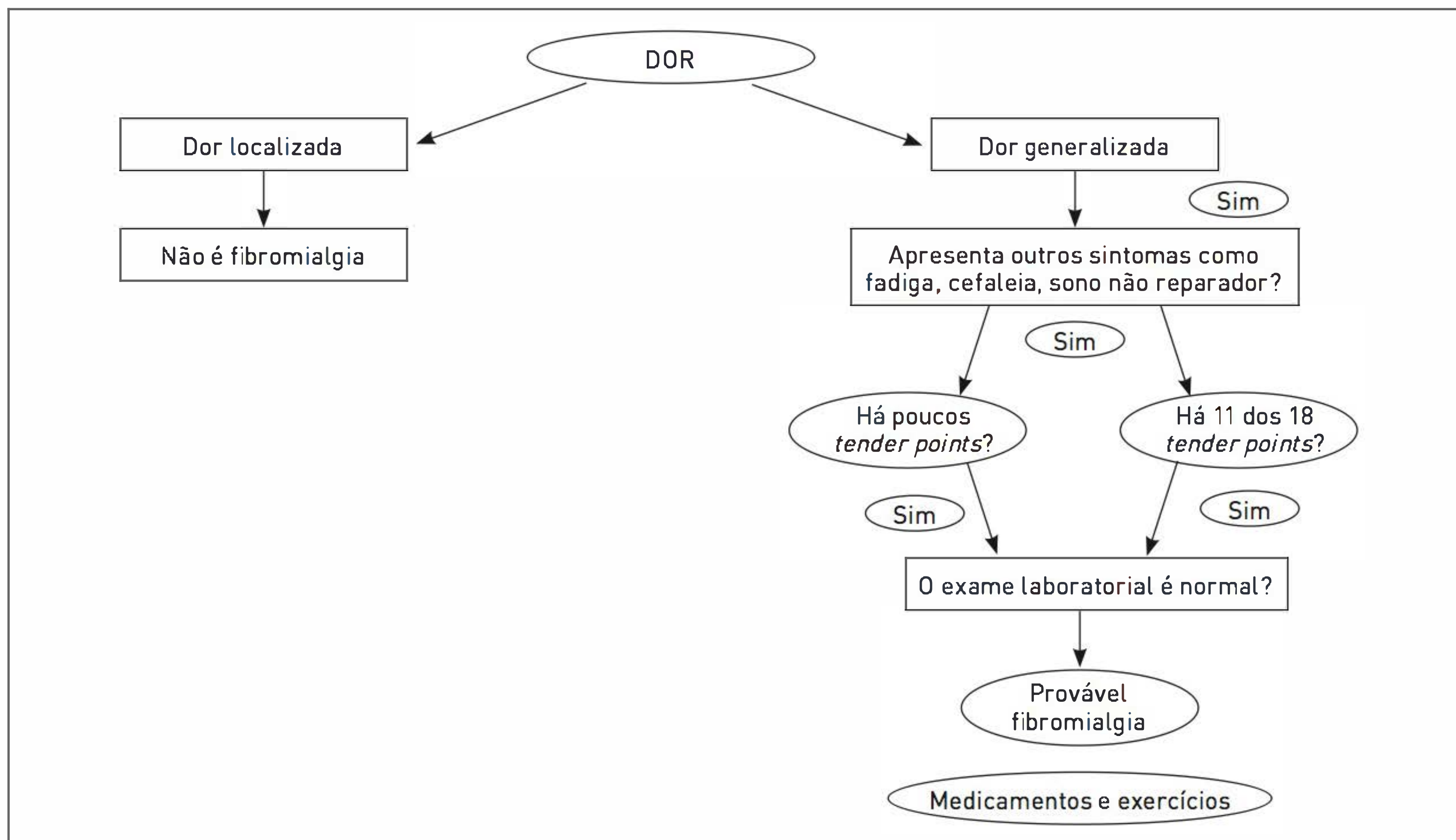


FIGURA 122.2

Fluxograma para avaliação diagnóstica e tratamento da fibromialgia.

do sono, alteração do humor e ansiedade. Em geral, a terapia farmacológica reduz 30% dos sintomas dos pacientes.

Com o intuito de aumentar a eficácia terapêutica, indica-se a realização de terapias não medicamentosas, como exercícios físicos e terapia cognitiva, a fim de diminuir a dor, melhorar o sono, a função física e o bem-estar do paciente.^{2,4,6}

É importante para a eficácia do tratamento:

- Ótima relação entre médico e paciente;
- Informação, educação e participação do paciente;
- Discussão sobre as opções de tratamento;
- Autossuficiência.

■ Farmacológico

Há fortes evidências que corroboram o uso de **antidepressivos** a fim de reduzir a dor, melhorar o sono e proporcionar bem-estar geral. Esses medicamentos agem aumentando o nível extracelular dos neurotransmissores serotonina e norepinefrina, inibindo sua recaptação nos

terminais pré-sinápticos. Os principais exemplos são a amitriptilina e seu similar químico, o **relaxante muscular** ciclobenzaprina, segunda classe mais estudada no tratamento de pacientes com fibromialgia.

Com o intuito de diminuir os efeitos colaterais e aumentar a tolerabilidade, podem-se utilizar os **inibidores seletivos da recaptação serotonina e norepinefrina**. Foi aprovado, pelo Food and Drug Administration (FDA), o uso de inibidores como venlafaxina ou duloxetine.

As medicações **antiepiléticas**, como gabapentina e pregabalina, também são recomendadas no manejo da fibromialgia para alívio da dor, melhora do sono e avaliação geral de bem-estar. Utiliza-se a pregabalina no manejo de dores neuropáticas, como neuralgia pós-herpética e dor neuropática diabética. Foi a primeira medicação aprovada pelo FDA para tratamento de pacientes com fibromialgia. A administração de gabapentina foi eficaz e segura após 12 semanas.

O **analgésico narcótico** de ação central tramadol é efetivo em pacientes com dor de leve a moderada. Recomenda-se aumentar a dose gradualmente para evitar náusea e tonturas.

O uso de anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides não foi efetivo em monoterapia. Há evidências de melhora no alívio da dor com a associação de ibuprofeno e antidepressivos tricíclicos ou benzodiazepínicos.^{2,3}

Na Tabela 122.1, tem-se alguns fármacos utilizados na terapia farmacológica de pacientes com fibromialgia.

■ Não farmacológico

O principal objetivo é manter uma atividade física diária. Os exercícios tendem a aliviar a dor, a fadiga e a melhorar o humor e o sono. Caminhadas, exercícios na água, bicicleta e exercícios de baixo impacto em academias podem ser realizados.

■ Exercícios

Até o momento, além dos exercícios físicos, não há evidências conclusivas de que outras terapias não farmacológicas apresentem eficácia no tratamento da fibromialgia. Muitos estudos apontam que exercícios aeróbicos proporcionam significativas mudanças positivas nos pacientes. Os exercícios devem ser de baixo impacto e com intensidade suficiente para provocar alteração na capacidade aeróbica.

■ Mudança de comportamento

A terapia cognitiva é eficaz para tratar pacientes com fibromialgia, mas a principal dificuldade é o paciente ter acesso a terapeutas qualificados. A meta dessa terapia é ajudar o paciente a entender o efeito do pensamento, da autoconfiança e das expectativas em seus sintomas.

Saber priorizar o tempo para equilibrar trabalho, lazer e atividades diárias é uma estratégia eficaz.

■ Terapias alternativas

Acupuntura e *biofeedback* têm sido utilizados em alguns estudos e evidenciam aumento do nível sérico da substância P e da serotonina, sugerindo possível mecanismo de alívio da dor. Outros métodos, mediante estudos não controlados, incluem quiropraxia, ioga, *tai chi*, massagem, terapia magnética e injeção em *tender points*.

Essas terapias não foram recomendadas pelo Consenso Brasileiro de Fibromialgia.⁷

CASO CLÍNICO COMENTADO

Com os achados clínicos apresentados, estabeleceu-se o diagnóstico de fibromialgia no caso dessa paciente.

TABELA 122.1 Fármacos utilizados para o tratamento de pacientes com fibromialgia

Amitriptilina	25-50 mg antes de dormir
Ciclobenzaprina	10-30 mg antes de dormir
Venlafaxina	150 mg/dia
Duloxetina	60 mg/dia
Gabapentina	1.200-2.400 mg divididos em 3 vezes
Pregabalina	300-450 mg/dia
Tramadol	100-200 mg, 2 vezes ao dia

A primeira etapa foi explicar o quadro e os aspectos emocionais que o envolviam, descartando que sua apresentação fosse uma complicação da artrite juvenil. Iniciou-se a administração de amitriptilina na dose de 25 mg à noite. Orientou-se a paciente a iniciar atividade física, com exercícios de alongamento e aeróbicos de baixo impacto. Foi sugerido acompanhamento com psicoterapeuta.

REFERÊNCIAS

1. Goldenberg D. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S14-21.

2. Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician.* 2007;76(2):247-54.

3. Motley CP, Maxwell ML. Fibromyalgia: helping your patient while maintaining your sanity. *Prim Care.* 2010;37(4):743-55.

4. Staud R. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome. *Drugs.* 2010;70(1):1-14.

5. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.

6. Arnold LM. Strategies for Managing Fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S31-43.

7. Heymann RE, Paiva Edos S, Helfenstein M Jr, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):56-66.

LEITURA RECOMENDADA

Boomershine CS, Crofford LJ. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(4):191-9.

Artrites microcristalinas

Mauro Keiserman
Rodrigo Boscardin

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 42 anos, branco, com sobrepeso, procura o serviço de emergência por ter acordado pela manhã com intensa dor no joelho direito, a ponto de não conseguir flexioná-lo ou apoiar o membro inferior no chão. Ao ser questionado sobre comorbidades, relata ser hipertenso em terapia com hidroclorotiazida e dislipidêmico sem tratamento. Afirma não ter apresentado episódios prévios semelhantes. Ao realizar exame, verificam-se temperatura axilar de 37,5°C, frequência cardíaca de 101 bpm e pressão arterial de 160/100 mmHg. Não há particularidades no aparelho cardiovascular, no respiratório e no exame físico do abdome. A partir do exame osteoarticular, constata-se hipersensibilidade ao toque e à mobilização do joelho direito, associada a edema, hiperemia e elevação da temperatura local. Para investigação complementar, realiza-se raio X do joelho direito, o qual evidencia edema de partes moles, sem alterações na articulação. No hemograma, verificam-se 13.000 leucócitos (sem desvio), creatinina de 1,3 mg/dL e ácido úrico de 7,9 mg/dL. Efetua-se punção articular do joelho direito e o material, turvo, não viscoso e não purulento, é enviado para análise laboratorial.

GOTA

■ Definição

Gota é o termo utilizado para a doença inflamatória, metabólica e de natureza heterogênea causada pelo depósito tissular de cristais de monourato de sódio (MUS) em indivíduos com hiperuricemia. Pode manifestar-se por ataques agudos e recorrentes de artrite, depósitos de MUS em tecidos periarticulares e doença renal. É importante ressaltar que o termo “gota” só pode ser utilizado quando há processo inflamatório tissular, não devendo ser usado em casos isolados de hiperuricemia ou nefrolitíase por cálculo de urato.

■ Epidemiologia

A epidemiologia da gota varia de acordo com fatores como idade e sexo, sendo mais frequente em homens (> 90% dos casos) e tendo pico de incidência em torno dos 40

anos. Em mulheres, apresenta-se geralmente após a menopausa. Na população geral, a ocorrência de casos é de 0,2 a 0,35/1.000 habitantes, com distribuição universal, e a incidência é diretamente proporcional aos níveis séricos de MUS, tendo uma incidência anual de 5% em indivíduos com mais de 9 mg/dL. A prevalência de hiperuricemia varia de 2 a 40%, dependendo da população estudada.

■ Sinais e sintomas

A partir do desenvolvimento natural da doença, pode-se dividi-la em quatro situações: hiperuricemia assintomática, artrite gotosa aguda, período intercrise e gota tofácea crônica.

Hiperuricemia assintomática. É o estágio no qual há níveis elevados de ácido úrico (> 7 mg/dL) sem a ocorrência de artrite, tofos ou nefrolitíase. A maioria dos pacientes hiperuricêmicos permanece assintomática por

toda a vida (apenas 20% apresenta episódios da doença), e a primeira crise de artrite ou cólica renal ocorre, em média, após 20 anos de hiperuricemia assintomática (Quadro 123.1).

Artrite gotosa aguda. O quadro típico de uma crise de gota é uma monoartrite extremamente dolorosa, de apresentação inicial aguda em articulação de membro inferior, geralmente durante a madrugada ou pela manhã.

Em 50% dos casos, o primeiro ataque ocorre na primeira articulação metatarsofalângica (podagra), porém outras articulações também são afetadas com frequência: tornozelos, joelhos, punhos e cotovelos.

Ao longo da evolução, em pacientes não medicados adequadamente, pode haver comprometimento de qualquer articulação, e as crises podem ser oligoarticulares (até quatro articulações).

Concomitantemente ao quadro, pode ocorrer febre, e a articulação acometida apresenta evidentes sinais de flogose, podendo ocorrer descamação local da pele nos dias seguintes. Ressalta-se que, em um terço dos casos, o ácido úrico apresenta nível normal durante a crise.

Pode haver depósito de cristais de ácido úrico em tecidos periarticulares, não se configurando um quadro típico de artrite. Esse evento ocorre de forma isolada ou concomitantemente à artrite aguda.

Período intercrise. É o período entre uma crise e a seguinte. O intervalo é variável, tendendo a ser cada vez menor com o desenvolvimento da doença. Alguns indivíduos nunca apresentam uma segunda crise.

Gota tofácea crônica. Essa condição pode ocorrer quando crises recorrentes de gota e hiperuricemia não são tratadas, havendo deposição de cristais de urato em cartilagens, membranas sinoviais, tendões e tecidos moles, formando nodulações indolores, denominadas tofos. Os locais de ocorrência mais típicos são sobre face extensora de cotovelos, mãos, tendões de Aquiles e pavilhão auricular. A rigor, tofos podem ser localizados em qualquer órgão ou tecido (laringe, miocárdio, valva mitral) e podem regredir se a hiperuricemia for tratada.

Comprometimento renal

As complicações renais que podem surgir em decorrência da hiperuricemia crônica são a nefrolitíase e a nefropatia por urato.

A urolitíase afeta 10 a 25% dos indivíduos gotosos e apresenta relação direta com grau de acidez da urina, diminuição do volume urinário e concentração sérica de MUS. Os cálculos de ácido úrico são geralmente radio-lucentes.

Em casos de nefropatia por urato, o comprometimento parenquimatosos ocorre devido à deposição de MUS no

QUADRO 123.1 Principais causas de hiperuricemia	
Aumento da síntese de purinas	
Defeitos enzimáticos	
• Superprodução de fosforibosilpirofosfato	
• Deficiência de hipoguaninafosforibosil transferase	
• Deficiência de glicose-6-fosfatase	
Doenças que cursam com aumento da produção de purinas	
• Doenças hemolíticas	
• Doenças mieloproliferativas	
• Glicogenose III, V e VII	
• Obesidade	
• Policitemia vera	
• Psoríase	
Doenças, medicamentos ou hábitos alimentares	
• Ácido nicotínico	
• Dieta rica em purinas	
• Drogas citotóxicas	
• Etanol	
• Frutose	
• Vitamina B ₁₂ (anemia perniciosa)	
• Varfarina	
Defeitos na depuração renal de ácido úrico	
Doenças	
• Acidose láctica	
• Cetoacidose diabética	
• Desidratação	
• Diabetes insípido	
• Doença renal policística	
• Hiperparatireoidismo	
• Hipertensão arterial	
• Hipotireoidismo	
• Insuficiência renal crônica	
• Obesidade	
• Restrição salina	
• Sarcoidose	
• Toxemia da gravidez	
• Síndrome de Bartter	
• Síndrome de Down	
Drogas, hábitos alimentares	
• Ciclosporina	
• Diuréticos	
• Etambutol	
• Pirazinamida	
• Etanol	
• Levodopa	
• Ácido acetilsalicílico em baixa dose	
• Uso abusivo de laxantes	

interstício medular, causando consequentemente pro-teínúria leve e perda de função renal; porém, na maioria dos casos, o principal dano renal é resultado de doenças associadas, como hipertensão, aterosclerose e diabetes.

Fisiopatologicamente, como se desencadeia uma crise de gota?

A crise aguda de gota ocorre quando existe uma quantidade suficiente de cristais de urato no líquido sinovial que estimule a fagocitose destes pelos polimorfonucleares. Estes, quando ingeridos, por meio de sua superfície pontiaguda, causam a ruptura da membrana do fagolisossomo, liberando enzimas líticas para o líquido sinovial e desencadeando, assim, o processo inflamatório articular.

A alteração bioquímica da gota é a hiperuricemia, e esta ocorre devido a duas condições básicas: excesso de produção (10 a 15%) e/ou diminuição na excreção de ácido úrico (85 a 90%), podendo a gota ser classificada em primária e secundária.

Na hiperuricemia primária, cerca de 90% dos casos são decorrentes de um defeito na eliminação renal do MUS e, em 10%, devido à hiperprodução endógena de ácido úrico.

Na hiperuricemia secundária, fatores externos estão associados, sendo os principais ingestão de bebidas alcoólicas, dieta rica em purina, obesidade e uso de medicamentos, como diuréticos e ácido acetilsalicílico em dose baixa.

■ Diagnóstico

Um quadro típico de artrite gotosa aguda associada à hiperuricemia pode sugerir diagnóstico presuntivo com alto índice de acerto; porém, como relatado previamente, há indivíduos normouricêmicos durante a crise, assim como hiperuricêmicos sem gota. Portanto, nas crises iniciais em pacientes sem tofos ou alterações radiológicas típicas, o diagnóstico de certeza é estabelecido apenas mediante constatação de cristais de MUS no líquido sinovial.

Análise do líquido sinovial

O líquido sinovial apresenta cristais de MUS (em formato de agulha), evidenciando birrefringência negativa à microscopia com luz polarizada. Nesse líquido, há entre 2.000 e 75.000 células/mm³, sendo os neutrófilos as predominantes.

Análise radiológica

A radiologia convencional auxilia pouco o diagnóstico nos casos iniciais de crise aguda, podendo evidenciar, em casos crônicos, as típicas lesões em “saca-bocado” que representam erosão óssea.

■ Tratamento

Os principais objetivos do tratamento de pacientes com gota são os seguintes:

- Eliminar a crise aguda;
- Prevenir a recorrência das crises;
- Prevenir e reverter as complicações do depósito de cristais nas articulações, nos rins e em outros órgãos;
- Combater fatores associados, como obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão.

Tratamento da crise aguda

Deve-se tratar episódios de crise com colchicina ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Pode-se utilizar a colchicina com a administração de 0,5 mg, a cada 2 horas, até que o paciente melhore ou desenvolva sintomas gastrintestinais (diarreia ou vômito). Não se deve ultrapassar a dose de 6 mg/dia.

Em geral, o uso de AINEs também é efetivo no controle da crise, e eles devem ser utilizados durante o período em que perduram os sintomas. Não há evidências da superioridade de um AINE sobre outro, e, no geral, são mais tolerados do que a colchicina.

Corticosteroides sistêmicos (prednisona ou dexametasona) ou intra-articulares podem ser administrados em casos selecionados, para os quais há contraindicação ao uso da colchicina ou de AINEs.

Profilaxia das crises

Os principais esquemas utilizados para prevenir novas crises são os seguintes:

- Uso profilático diário de colchicina, na dose de 0,5 a 1 mg/dia, até que a uricemia atinja valores menores do que 6 mg/dL;
- Redução de peso no paciente obeso;
- Evitar consumo de álcool e alimentos ricos em purinas;
- Uso de medicação hipouricemiante.

Tratamento medicamentoso de hiperuricemia

Tem-se como objetivo manter os níveis de urato sérico em valores menores do que 6 mg/dL, o que se pode conseguir por meio de dois mecanismos principais:

- Redução da síntese (alopurinol);
- Aumento da excreção renal (uricosúricos).

O alopurinol (assim como o febuxostat – este ainda não comercializado no Brasil) inibe a síntese de ácido úrico por meio de sua interferência no metabolismo das purinas e geralmente é utilizado nas doses de 100 a 300 mg/dia, podendo atingir 600 mg/dia.

Os agentes uricosúricos (benzbromarona, probenecida e sulfimpirazona) interferem na reabsorção tubular proximal do urato filtrado. São drogas de segunda linha no tratamento da hiperuricemia, e os principais efeitos adversos são erupção cutânea, precipitação de crise agu-

da de gota, intolerância gastrointestinal e formação de cálculos de urato.

Recomenda-se um período de espera de 15 a 20 dias entre a resolução da crise aguda e o início do tratamento hipouricemiante. Deve-se ressaltar que, se o paciente já utiliza essas drogas, não convém suspender o uso nas crises. A razão para tal é que mudanças bruscas nos níveis séricos de urato precedem a crise aguda de gota.

Dieta

A dieta tradicionalmente recomendada para os pacientes com gota, com restrição estrita de proteínas e purinas, além de ser de difícil adesão, reduz apenas cerca de 1 mg/dL da uricemia. Esse objetivo pode ser atingido com o uso de agentes hipouricemiantes.

Atualmente, deve-se dirigir a orientação dietética à restrição calórica geral, e recomenda-se realizar ingestão proteica principalmente de derivados do leite com baixo teor de gordura e evitar grandes quantidades de carne e peixe. Quanto ao consumo de álcool, sabe-se que cerveja confere maior risco de crise de gota do que bebidas destiladas e que vinho tinto é fator protetor ao desenvolvimento de gota.

ARTROPATIA POR PIROFOSFATO DE CÁLCIO

Definição

A artropatia por pirofosfato de cálcio é uma doença associada à precipitação de cristais de pirofosfato de cálcio (CPPC) no tecido conectivo. Pode ser assintomática ou associada a diversas síndromes clínicas. Esses distúrbios, incluindo artropatia inflamatória aguda e crônica e calcificação radiográfica, compõem o espectro da doença de deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.

Terminologia. Os nomes tradicionalmente utilizados para doenças por depósito de CPPC são pseudogota, condrocalcinose e artropatia por pirofosfato. Um recente consenso elaborado pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR, do inglês European League Against Rheumatism) sugeriu uma terminologia alternativa e revisou abordagens diagnósticas para essas condições. As síndromes clínicas, os achados e as limitações desses termos, junto com a nomenclatura proposta pelo EULAR, são:

Pseudogota: descreve com precisão os ataques agudos de sinovite induzida por CPPC, que clinicamente se assemelham às crises de gota por urato. O consenso da EULAR prefere o termo “artrite aguda por depósito de cristais de pirofosfato de cálcio” em vez de “pseudogota”.

Condrocalcinose: refere-se à calcificação radiográfica de fibrocartilagens. Ocorre comumente em pacientes com doença de deposição de CPPC, mas não é absolutamente específico por CPPC, nem universal entre os pacientes afetados. O grupo da EULAR designa esse achado como “calcificação da cartilagem” (CC) (Fig. 123.1).

Artropatia por pirofosfato: é o termo utilizado para a doença clínica articular ou para as anormalidades radiográficas que ocorrem concomitantemente à deposição de CPPC.

Epidemiologia e etiologia

O depósito intra-articular de CPPC ocorre mais frequentemente em mulheres (3:1) e em pessoas com mais de 60 anos.

Esses cristais podem depositar-se em cartilagem articular, sinóvia, tendões e ligamentos periarticulares, provavelmente associados a alterações bioquímicas e estruturais relacionadas à idade. Algumas das condições associadas ao depósito de CPPC são hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, hemocromatose, hipofosfatase, hipomagnesemia e hipermobilidade articular.

Manifestações clínicas

Em relação à classificação clínica da doença por deposição de CPPC, deve-se atentar para a semelhança desse distúrbio com praticamente qualquer tipo de artrite. Quase todas as articulações podem ser acometidas, mas os joelhos, os punhos e as articulações metacarpofalângicas são as mais comumente afetadas. O espectro clínico da doença inclui:



FIGURA 123.1

Raio X evidenciando condrocalcinose.

- Doença assintomática
- Pseudogota
- Pseudoartrite reumatoide
- Pseudoartrose, com ou sem ataques agudos
- Doença articular pseudoneuropática

Doença assintomática

A maioria dos indivíduos com doença por depósito de CPPC perceptível nas radiografias é provavelmente assintomática com relação ao envolvimento articular.

Pseudogota

A pseudogota ocorre em 25% dos pacientes e afeta principalmente homens. Os ataques podem ser tão graves quanto os da gota, permanecendo os pacientes assintomáticos entre as crises. Em geral, uma única articulação é afetada, sendo o joelho o local mais frequentemente acometido. Pode ocorrer febrícula e leucocitose.

Pseudoartrite reumatoide

Cerca de 5% dos pacientes apresentam esse quadro subagudo, caracterizado por um comprometimento poliarticular (incluindo mãos e punhos), mas em geral mais assimétrico do que o de casos de artrite reumatoide. Pode durar de semanas a meses e acarretar deformidades articulares por contraturas em flexão.

Pseudoartrose

Aproximadamente 50% dos pacientes com doença por deposição de CPPC sintomática evidenciam degeneração articular progressiva, em geral envolvendo múltiplas articulações. A tendência é de que o envolvimento seja bilateral e simétrico, e o joelho é a articulação mais afetada. Em cerca de metade desses pacientes, episódios de artrite inflamatória aguda típica de pseudogota pontuam o curso.

Doença articular pseudoneuropática

A doença articular pseudoneuropática é caracterizada por degeneração articular grave, semelhante àquela observada em articulações neuropáticas, como a de Charcot; contudo não há anormalidade neurológica.

■ Diagnóstico

Pode-se estabelecer o diagnóstico por meio de análise do líquido sinovial ou de estudos radiológicos, associados ao quadro clínico.

Análise do líquido sinovial

O líquido sinovial apresenta cristais com birrefringência positiva, por meio de microscopia de luz polarizada, em articulações inflamadas durante um ataque de pseudogota, e a concentração total de leucócitos no líquido é

tipicamente de 15.000 a 30.000 por mm^3 , 90% dos quais são neutrófilos.

Análise radiológica

Identifica-se a condrocalcinose como calcificações paralelas à superfície do osso subcondral, sendo observadas com mais frequência nos meniscos dos joelhos, no ligamento triangular dos punhos e na sínfise púbica.

■ Tratamento

A abordagem terapêutica da artropatia por deposição de CPPC varia conforme a apresentação clínica.

Em casos de pseudogota, uma abordagem ou, mais frequentemente, uma combinação delas são apropriadas para o tratamento de ataques agudos, as quais incluem punção aspirativa da articulação comprometida (no caso de crise monoarticular) com posterior infiltração local com glicocorticoide e a administração oral de colchicina ou AINEs nos mesmos parâmetros utilizados para a gota.

Para a pseudoartrite reumatoide, a EULAR formulou recomendações de tratamento em ordem de preferência, sendo suas sugestões o uso de AINEs e/ou colchicina como primeira escolha, seguido de baixas doses de metotrexato, glicocorticoides e hidroxicloroquina.

Em casos de pseudoartrose, pacientes nos quais a degeneração articular é a manifestação principal da doença por deposição de CPPC e sem pseudogota episódica, as abordagens atuais de tratamento são as mesmas utilizadas para a osteoartrose.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A análise do líquido sinovial evidencia celularidade de 20.000 leucócitos por mm^3 , com predomínio de neutrófilos e existência de cristais de monourato de sódio fagocitados. A análise de gram é negativa. Estabelece-se o diagnóstico de gota por meio da evidência de cristais de monourato de sódio.

A síndrome articular típica da gota é a monoartrite aguda muito dolorosa. Idade, sexo, ausência de traumatismo e pouca evidência para infecção sugerem o diagnóstico. Mesmo assim, principalmente nas primeiras crises, deve-se descartar infecção e outras doenças articulares com manifestações atípicas, como artrite reumatoide, artropatia psoriásica e artrite reativa.

A constatação de hiperuricemia favorece muito o diagnóstico, mas deve-se enfatizar que a maioria dos hiperuricêmicos não é portadora de gota. O diagnóstico definitivo, na primeira crise, é o achado dos cristais de ácido úrico no líquido sinovial. Também é importante ressaltar que, apesar de geralmente a artrite na pseudogota ser menos

intensa, o quadro anteriormente descrito enquadra-se, da mesma forma, nessa doença.

O achado de cristais de pirofosfato de cálcio na análise do líquido sinovial é decisivo para o diagnóstico diferencial quando não há alterações radiológicas específicas.

LEITURAS RECOMENDADAS

Choi HK. Diet, alcohol, and gout: how do we advise patients given recent developments? *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(3):220-6.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103.

Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008.

Klippel JH, Stone JH, Crofford LeJ, White PJ, editors. *Primer on the rheumatic disease*, 13th ed. New York: Springer; 2008.

Moreira C, Castelar Pinheiro GR, Marques Neto JF, editores. *Reumatologia essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.

Skare TL. *Reumatologia: princípios e prática*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Lúpus eritematoso sistêmico

Briele Keiserman

Henrique Luiz Staub

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 25 anos, branca, procurou o serviço de emergência devido a quadro de fadiga, poliartrite e dor pleurítica com início há cerca de um mês. Também relatou febre vespertina de até 38,5°C, emagrecimento de 10 kg, alopecia, fotossensibilidade e úlceras orais. Há um ano, apresentou anemia, cuja etiologia não foi bem definida.

No exame clínico, foram verificados pressão arterial de 140/90 mmHg, temperatura axilar de 37,7°C, frequência cardíaca de 100 bpm e frequência respiratória de 22 rpm; no aparelho cardiovascular, ritmo cardíaco regular, 2 tempos, sem sopros; no aparelho respiratório, discretos crepitanes finos bibasais. O abdome estava depressível, indolor, com fígado e baço palpáveis. No aparelho musculoesquelético, constatou-se artrite simétrica de mãos, punhos e joelhos. Foram verificadas placas eritematodescamativas nas eminências malares e no dorso do nariz e adenomegalias cervicais de no máximo 1 cm de diâmetro.

Para investigação complementar, realizou-se hemograma, o qual evidenciou anemia normocítica e normocrômica, leucopenia e linfopenia. Não houve particularidades nas provas hepáticas e renais. Foi observado sedimento urinário com proteínas 3+, hematúria, leucocitúria e cilindros granulados. A partir do raio X de tórax, identificaram-se pequeno derrame pleural bilateral e aumento discreto do volume cardíaco. Foram solicitados exames de fator antinuclear (FAN), anti-DNA e dosagem de complementos (C3 e C4).

DEFINIÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune em que ocorre envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas. Caracteriza-se por produção de anticorpos autorreativos dirigidos especialmente contra antígenos nucleares e formação de imunocomplexos, os quais depositam-se em múltiplos órgãos, causando intensa inflamação sistêmica e dano a eles. Suas características clínicas são polimórficas, e a evolução geralmente é crônica, com períodos de exacerbação e remissão.

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com um estudo epidemiológico incluindo Estados Unidos, Ásia, Europa, Austrália e Martinica, a

incidência anual de LES varia de 1 a 32 casos para cada 100.000 pessoas. No Brasil, estima-se uma incidência de cerca de 8,7/100.000 pessoas por ano. Há predomínio da doença em mulheres, em uma proporção em torno de 9:1, principalmente na idade reprodutiva.

PATOGÊNESE

Ainda não se conhece a etiologia do LES, mas provavelmente é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais. A participação de agentes infecciosos, algumas drogas, radiação solar e hormônios, atuando em um indivíduo geneticamente predisposto, proporciona o reconhecimento anormal de autoantígenos pelo sistema imune e a perda da tolerância imunológica, que está associada à falha nos mecanismos supressores e

de imunorregulação, com subsequente ativação policlonal de linfócitos B e produção de autoanticorpos. A formação e a deposição de imunocomplexos, com ativação do complemento e consequente processo inflamatório, desencadeiam lesão tecidual. Um exemplo disso é o acometimento renal nos pacientes com glomerulonefrite lúpica. Os autoanticorpos dirigidos contra membranas celulares contribuem para o desenvolvimento de citopenias (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia), além de outras manifestações identificadas na doença, como o envolvimento do sistema nervoso central. Já os autoanticorpos dirigidos contra o complexo fosfolipídeo-β2-glicoproteína I são responsáveis por eventos tromboembólicos venosos e arteriais observados em alguns pacientes com LES. A lesão celular causada por autoanticorpos e a ativação do complemento com inflamação crônica predis põem ao surgimento de novos autoantígenos, os quais mantêm a estimulação da resposta imunológica, resultando em uma perpetuação da resposta autoimune.

SINAIS E SINTOMAS/QUADRO CLÍNICO

■ Gerais

Sintomas constitucionais, como fadiga, mal-estar, febre e emagrecimento, são muito comuns, podendo ocorrer em mais de 80% dos casos e tendo correlação com a atividade do LES. Podem facilmente ser confundidos com doenças infecciosas e neoplásicas. Linfadenopatia pode ocorrer em cerca de 50% dos pacientes.

■ Musculoesqueléticos

Há poliartrite não erosiva de pequenas e grandes articulações com apresentação inicial insidiosa ou aguda, podendo resultar em deformidades conhecidas como artropatia de Jaccoud. A intensidade da dor é de moderada a intensa, havendo discreta inflamação. A ocorrência de mialgias e artralguas é frequente nesses pacientes.

■ Mucocutâneos

As lesões mucocutâneas ocorrem comumente em pacientes com LES, alcançando uma frequência de mais de 80% ao longo da doença e tendo, em maioria, relação direta com exposição aos raios ultravioleta (UV). Podem ser divididas em três tipos: agudas, subagudas e crônicas (Quadro 124.1). As lesões subagudas apresentam estreita relação com a presença de anticorpo anti-Ro (40 a 80%). O lúpus discoide ocorre em 20 a 30% dos casos, resultando na formação de cicatrizes atróficas e hipopigmentadas, principalmente na face, no couro cabeludo e nos membros superiores. Outras manifestações mucocutâneas são as seguintes: úlceras orais, cuja principal característica

QUADRO 124.1 Manifestações cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico

Agudas	Subagudas	Crônicas
<ul style="list-style-type: none">• Fotossensibilidade• Eritema malar ("asa de borboleta")• Lúpus bolhoso	<ul style="list-style-type: none">• Lesões psoriasiformes• Lesões anulares	<ul style="list-style-type: none">• Lúpus discoide• Lúpus profundo

é a fraca intensidade da dor, geralmente ocorrendo no palato e na língua; alopecia, que pode ser cicatricial ou não; fenômeno de Raynaud, em até 35% dos casos; livedo reticular e outros achados bem menos comuns, como paniculite, eritema palmar e periungueal, telangiectasias e vasculite cutânea.

■ Hematológicos

Leucopenia e linfopenia são observadas em mais de 50% dos casos. A anemia de doença crônica ocorre em cerca de 60 a 80% dos pacientes em algum momento da doença. A anemia hemolítica, caracterizada por reticulocitose, Coombs direto positivo e níveis altos de bilirrubinas e LDH, é bem menos frequente (10% dos casos). A plaquetopenia apresenta frequência de 30 a 50% para contagens entre 100.000 e 150.000 plaquetas. Formas mais graves, em que há sangramento e púrpura trombocitopênica trombótica, são verificadas em menos de 10% das vezes. Os anticorpos antifosfolipídeos (anticardiolipina, anti-coagulante lúpico e anti-β2-glicoproteína) associam-se a prolongamento do TTPa *in vitro*, fenômenos tromboembólicos e abortos de repetição. Essa síndrome é conhecida como síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF). Entretanto, eventos hemorrágicos têm sido observados em pacientes com anticorpos contra elementos da cascata da coagulação.

■ Pleuropulmonares

As complicações pleuropulmonares são identificadas em 50 a 70% dos pacientes com LES. A forma mais comum é a pleurite, caracterizada por derrame pleural pequeno, geralmente bilateral, havendo ou não atrito, e com dor ventilatório-dependente. Outras manifestações menos comuns, porém que apresentam maior taxa de morbimortalidade, são pneumonite lúpica (infiltrado pulmonar semelhante à pneumonia bacteriana, febre, hemoptise, dispneia e tosse produtiva), síndrome do pulmão encolhido (elevação das cúpulas diafragmáticas, dispneia e pleurisia), hipertensão pulmonar e hemorragia alveolar. Quadros de infecções do trato respiratório ocorrem com mais frequência em pacientes com LES, principalmente nos que utilizam imunossupressores.

■ **Cardiovasculares**

Mais de 50% dos pacientes com LES apresentam doença cardiovascular. A pericardite é a manifestação que mais ocorre nesses indivíduos, sendo geralmente assintomática e com pequenos derrames. A miocardite é uma alteração incomum e frequentemente está relacionada a outros fatores, como drogas utilizadas para o tratamento da doença ou condições clínicas associadas. O envolvimento valvular com endocardite de Libman-Sacks (endocardite verrucosa), principalmente nas valvas aórtica e mitral, pode ser identificado por meio de ecocardiografia transesofágica em 25 a 85% dos pacientes. Esse achado apresenta uma estreita relação com a presença de anticorpos antifosfolípeos. O comprometimento coronariano, que ocorre primeiramente devido à arterite lúpica e secundariamente devido à aterosclerose, tornou-se uma das principais causas de morbidade e morte prematura para esses pacientes.

■ **Renais**

Evidencia-se acometimento renal em cerca de 50% dos pacientes, podendo ocorrer de forma silenciosa em quase 100%. Pode manifestar-se com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA e, nas formas mais graves, trombocitopenia. A biópsia renal é o principal método para definir o grau de envolvimento renal, auxiliando o diagnóstico e a decisão terapêutica (Quadro 124.2).

■ **Neuropsiquiátricos**

Ocorrem disfunção cognitiva, síndrome cerebral orgânica, *delirium*, psicose, convulsões, cefaleia e neuropatia, sendo muitas vezes de difícil diagnóstico.

■ **Outros**

Também é relatado o envolvimento de outros órgãos e sistemas. A ceratoconjuntivite sicca é a forma mais comum de doença ocular. O trato digestivo é frequentemente atingido, em geral por uso de AINEs. Podem ocorrer também

QUADRO 124.3 Principais medicações relacionadas ao lúpus induzido por drogas

Procainamida	Quinidina	Hidralazina	Isoniazida
Clorpromazina	Carbamazepina	Metildopa	Fenitoína
Sulfassalazina	Etossuximida	Minociclina	Penicilamina

vasculite, que ocasiona pancreatite, colite e peritonite. A hepatite associada ao LES é incomum. Em pacientes imunossuprimidos, geralmente há candidíase esofágica.

■ **Situações especiais**

Lúpus induzido por drogas. Nessa situação, ocorrem manifestações clínicas que sugerem LES relacionadas ao uso de determinadas drogas (Quadro 124.3). Há envolvimento cutâneo, musculoesquelético, sintomas constitucionais e serosites. Raramente se verificam alterações hematológicas graves, acometimento neuropsiquiátrico ou renal. Caracteriza-se pela existência de anticorpos anti-histona.

Lúpus na gestação. Mulheres lúpicas geralmente apresentam fertilidade preservada, e, durante a gestação, as complicações obstétricas são maiores, assim como o risco de agravamento da doença, em especial no puerpério. O prognóstico é melhor para ambos, mãe e feto, quando a doença está em remissão há, pelo menos, seis meses antes da concepção. Durante a gestação, há maior prevalência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia e morte fetal, principalmente em mulheres com nefrite lúpica e anticorpos antifosfolípeos.

Lúpus neonatal. Essa condição clínica é caracterizada por graus variados de bloqueio cardíaco fetal, alterações hepáticas e cutâneas relacionadas à passagem transplacentária de anticorpos anti-Ro e anti-La.

Lúpus no idoso. No idoso, o surgimento e a evolução da doença assemelham-se aos de lúpus induzido por drogas, havendo maior prevalência de síndrome sicca, serosite, envolvimento pulmonar e manifestações musculoesqueléticas. Há menor frequência de acometimento neurológico e renal, porém ocorre diminuição da sobrevida.

QUADRO 124.2 Classificação histopatológica da glomerulonefrite lúpica

- Tipo I – Glomérulo normal
- Tipo II – Glomerulonefrite mesangial
- Tipo III – Glomerulonefrite proliferativa focal
- Tipo IV – Glomerulonefrite proliferativa difusa
- Tipo V – Glomerulonefrite membranosa
- Tipo VI – Glomerulonefrite esclerosante

DIAGNÓSTICO

Convencionou-se realizar o diagnóstico dessa condição por meio da associação de achados clínicos e laboratoriais, conforme os critérios de classificação propostos pelo American College of Rheumatology (ACR), em 1982, e revisados em 1997 (Quadro 124.4).¹

Para fins de classificação da doença, os pacientes devem apresentar ao menos 4 dos 11 critérios.

QUADRO 145.4 Critérios diagnósticos do lúpus eritematoso sistêmico

1. <i>Rash</i> malar	Eritema fixo, plano ou elevado, nas eminências malares, geralmente não afetando a região na-solabial
2. <i>Rash</i> discoide	Placas eritematosas elevadas, ocorrendo cicatrização atrófica nas lesões antigas
3. Fotossensibilidade	<i>Rash</i> cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico
4. Úlcera oral	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico
5. Artrite	Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame
6. Serosite	<ul style="list-style-type: none">• pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico, ou evidência de derrame pleural, ou• pericardite – documentada por eletrocardiograma ou atrito ou evidência de derrame pericárdico
7. Alteração renal	<ul style="list-style-type: none">• proteinúria persistentemente > 0,5 g por dia ou > 3 cruces (†) no exame de urina + se não quantificada, ou• cilindros celulares: hematológico, granular, tubular ou misto
8. Alteração neurológica	<ul style="list-style-type: none">• convulsão – não havendo uso de drogas implicado ou alterações metabólicas conhecidas, ou• psicose – não havendo uso de drogas implicado ou alterações metabólicas conhecidas
9. Alteração hematológica	<ul style="list-style-type: none">• anemia hemolítica – com reticulocitose, ou• leucopenia – < 4.000/mm³ total em duas ou mais ocasiões, ou• linfopenia – < 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões, ou• trombocitopenia – < 100.000/mm³ não havendo uso de drogas causadoras
10. Alteração imunológica	<ul style="list-style-type: none">• anti-DNA – anticorpo ao DNA nativo em títulos anormais, ou• Anti-Sm – presença do anticorpo ao antígeno nuclear Sm, ou• Achados positivos de anticorpos antifosfolípeos baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, teste positivo para anticoagulante lúpico utilizando teste-padrão ou VDRL falso-positivo
11. Anticorpo antinuclear (FAN)	Título anormal do FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, não havendo uso de drogas associadas ao lúpus induzido por drogas

Várias alterações laboratoriais podem ser observadas em pacientes com LES, tanto nos períodos de exacerbação quanto nos de remissão, e são muito importantes para definir o diagnóstico. Provas inflamatórias, como velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C-reativa (PCR), geralmente evidenciam resultados elevados durante as fases de exacerbação ou o curso de infecções nesses pacientes. Em geral, proteinograma apresenta hipergamaglobulinemia policlonal, elevação de α 2-globulina e diminuição de albumina. Alterações hematológicas, como as já citadas, alteração da função renal e da função hepática, sedimento urinário com proteinúria, hematúria ou cilindrúria e consumo de complementos (C3, C4 e CH50) podem ser verificados. Exames de imagem, como raio X de tórax, tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e ecocardiografia, podem auxiliar o diagnóstico de manifestações cardiopulmonares. Para complementar a investigação de acometimento pulmonar, realizam-se provas funcionais pulmonares, como espirometria, volumes e capacidades e difusão de monóxido de carbono. A realização de angiotomografia computadorizada e angiografia é importante se houver suspeita clínica de vasculite

e tromboembolismo pulmonar. A ultrassonografia das vias urinárias é utilizada na avaliação da perda da função renal e para guiar biópsia renal quando necessário. TC de encéfalo, SPECT (do inglês *single photon emission computer tomography*) cerebral, eletrencefalograma (EEG) e ressonância magnética nuclear (RM) de encéfalo contribuem para evidenciar envolvimento do SNC.

Vários autoanticorpos podem ser observados em pacientes com LES. O teste mais simples e útil é a pesquisa de autoanticorpos por meio de imunofluorescência indireta, utilizando células Hep-2 (FAN), o qual apresenta sensibilidade de cerca de 99%, porém baixa especificidade. Os anticorpos mais específicos, entre eles o anti-DNA, que estão estreitamente relacionados à glomerulonefrite lúpica, e o anti-Sm podem ser pesquisados. Ambos apresentam especificidade superior a 90%. Outros também são evidenciados, como anti-Ro e anti-La, os quais se correlacionam com manifestações cutâneas e lúpus neonatal, anti-RNP, anti-P-ribossomal, anti-histonas, entre outros menos comuns. A constatação de existência de anticorpos antifosfolípeos está relacionada à SAF. Nesses casos, o VDRL pode ser falsamente positivo.

TRATAMENTO

■ Orientações gerais

Recomenda-se o uso de fotoprotetor solar em áreas fotoexpostas, preferencialmente bloqueando de forma concomitante raios UVA e UVB, com fator de proteção de, no mínimo, 30.

Deve-se estimular a prática de exercícios físicos regularmente.

A gestação deve ser desencorajada durante os períodos de atividade da doença e nos casos com grave acometimento visceral. A realização de anticoncepção com estrógeno tem sido relacionada a episódios de agravamento da doença, principalmente nos pacientes com doença mais agressiva.

Deve-se instituir a reposição de cálcio e vitamina D para casos de uso crônico de corticoide (dose de 7,5 mg/dia durante mais de três meses) ou para pacientes com deficiência de vitamina D por baixa exposição solar.

■ Tratamentos específicos

As medicações mais utilizadas para o tratamento da doença são analgésicos, AINEs, antimaláricos, glicocorticoides e imunossupressores.

Os AINEs são administrados para controlar a artrite e a serosite leve. Os antimaláricos são prescritos para controle de manifestações musculoesqueléticas e cutâneas. Esses medicamentos comprovadamente reduzem as exacerbações de modo geral, e a lesão em órgão-alvo de pacientes com LES. Para o tratamento de doença cutânea mais grave, pode ser necessário o uso de dapsona ou talidomida.

Os glicocorticoides são medicações muito utilizadas para controlar a atividade do LES. As doses variam conforme a manifestação clínica apresentada.

O uso de imunossupressores fica reservado para casos mais graves, em que há acometimento visceral e necessidade de altas doses de glicocorticoides. Entre eles, destacam-se a ciclofosfamida, o micofenolato mofetil, a azatioprina e o metotrexato.

Em pacientes com doença refratária ao tratamento anterior, pode-se tentar outras estratégias terapêuticas, como o uso de imunoglobulina humana e medicações biológicas, por exemplo, rituximabe.

Deve-se realizar controle de fatores de riscos cardiovasculares, especialmente HAS, diabetes e dislipidemia.

Em 2011, foi aprovada, pelo FDA, mais uma droga para o tratamento de pacientes com LES, o belimumabe. Esse medicamento é um anticorpo monoclonal que inibe o estimulador de linfócitos B (BLyS).

CASO CLÍNICO COMENTADO

O FAN é positivo, apresentando titulação de 1/1.280 e padrão pontilhado grosso. Os complementos estão

baixos, e o anti-DNA evidencia resultado positivo, com titulação de 1/320. A paciente em questão apresenta quadro clínico sugestivo de LES inicialmente, havendo 8 critérios de classificação: fotossensibilidade, *rash* malar, artrite, serosite, comprometimento renal, leucolinfopenia, FAN positivo e anti-DNA positivo. As linfadenopatias de aspecto reacional e as hepatoesplenomegalias, com significativo comprometimento sistêmico, fazem parte do quadro inicial de LES em muitos pacientes; porém a possibilidade de ocorrência de doenças infecciosas deve sempre ser considerada, assim como as neoplasias. Na condução desse caso, é necessário realizar avaliação complementar com investigação de anticorpos antifosfolipídeos pelas implicações prognósticas, avaliação da possibilidade de anemia hemolítica, afastar qualquer suspeita de infecção, incluindo solicitação de sorologias virais e Mantoux. Deve-se sempre investigar a possibilidade de gestação. A execução de eletrocardiograma e ecocardiograma é importante a fim de confirmar ou excluir comprometimento cardíaco. As alterações renais podem ser esclarecidas por biópsia renal. Depois dos exames realizados, além dos critérios elencados, confirma-se anemia hemolítica e glomerulonefrite classe IV. O manejo terapêutico implica uso de glicocorticoide em doses altas (1 mg/kg/dia), fotoproteção, tratamento com anti-helmíntico para profilaxia de *estrongiloidíase* disseminada, que pode ocorrer em indivíduos imunossuprimidos e em início de antimalárico. Para manejo da nefrite lúpica classe IV, ainda é necessário o uso de ciclofosfamida.

REFERÊNCIA

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.

LEITURAS RECOMENDADAS

Chiche L, Jourde N, Mancini J. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2011;377(9783):2080.

D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369(9561):587-96.

Espinosa G, Cervera R. Belimumab, a BLyS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Drugs Today (Barc).* 2010;46(12):891-9.

Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008.

Klippel JH, Stone JH, Crofford LeJ, White PJ, editors. *Primer on the rheumatic disease*, 13th ed. New York: Springer; 2008.

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus Erythematosus. *Lancet.* 2001;357(9261):1027-32.

Osteoartrite

Ibsen Bellini Coimbra

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 65 anos, branca, queixa-se de dor de início insidioso e aumento discreto de volume do joelho direito e do quadril esquerdo há dois anos. A dor é predominante ao deambular, subir e descer escadas e piora após períodos de inatividade, principalmente no joelho. Relata, ainda, rigidez matinal de aproximadamente 20 minutos. Ao realizar exame físico, constata-se que a paciente é obesa, com membros inferiores genuvaros e que apresenta aumento de volume e crepitação intensa no joelho direito e limitação por dor à abdução coxofemoral esquerda. A paciente, ao deambular, claudica levemente para a esquerda. O hemograma evidencia resultado normal, e a velocidade de sedimentação globular (VSG) é de 18 mm/h. Todos os demais exames apresentaram resultados normais, exceto o raio X de joelhos, cuja imagem (Fig. 125.1) possibilita verificar osteófitos, diminuição do espaço articular e esclerose subcondral.

DEFINIÇÃO

A doença articular degenerativa osteoartrite (OA), ou osteoartrose, como ainda é conhecida, é a enfermidade musculoesquelética mais comum nos indivíduos após os 60 anos.¹ Há estimativas de que, nos Estados Unidos, cerca de 50 milhões de pessoas apresentem hoje essa enfermidade. No Brasil, não existem dados dessa prevalência.

Com os avanços recentes em relação aos conhecimentos sobre essa condição, notadamente após a Década do Osso e da Articulação – Movimento Articular 2000/2010 estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e também provenientes das modernas técnicas de estudos moleculares relacionados à fisiopatogenia, houve alterações no conceito da doença. Anteriormente, acreditava-se que ela era degenerativa, progressiva, de evolução lenta, sem perspectivas de tratamento. Hoje, a OA é considerada por muitos como uma insuficiência da articulação, com o comprometimento de todas as estruturas que a compõem. Além disso, é encarada como uma enfermidade em que é possível modificar o curso evolutivo, tanto em relação ao tratamento imediato quanto ao prognóstico.²

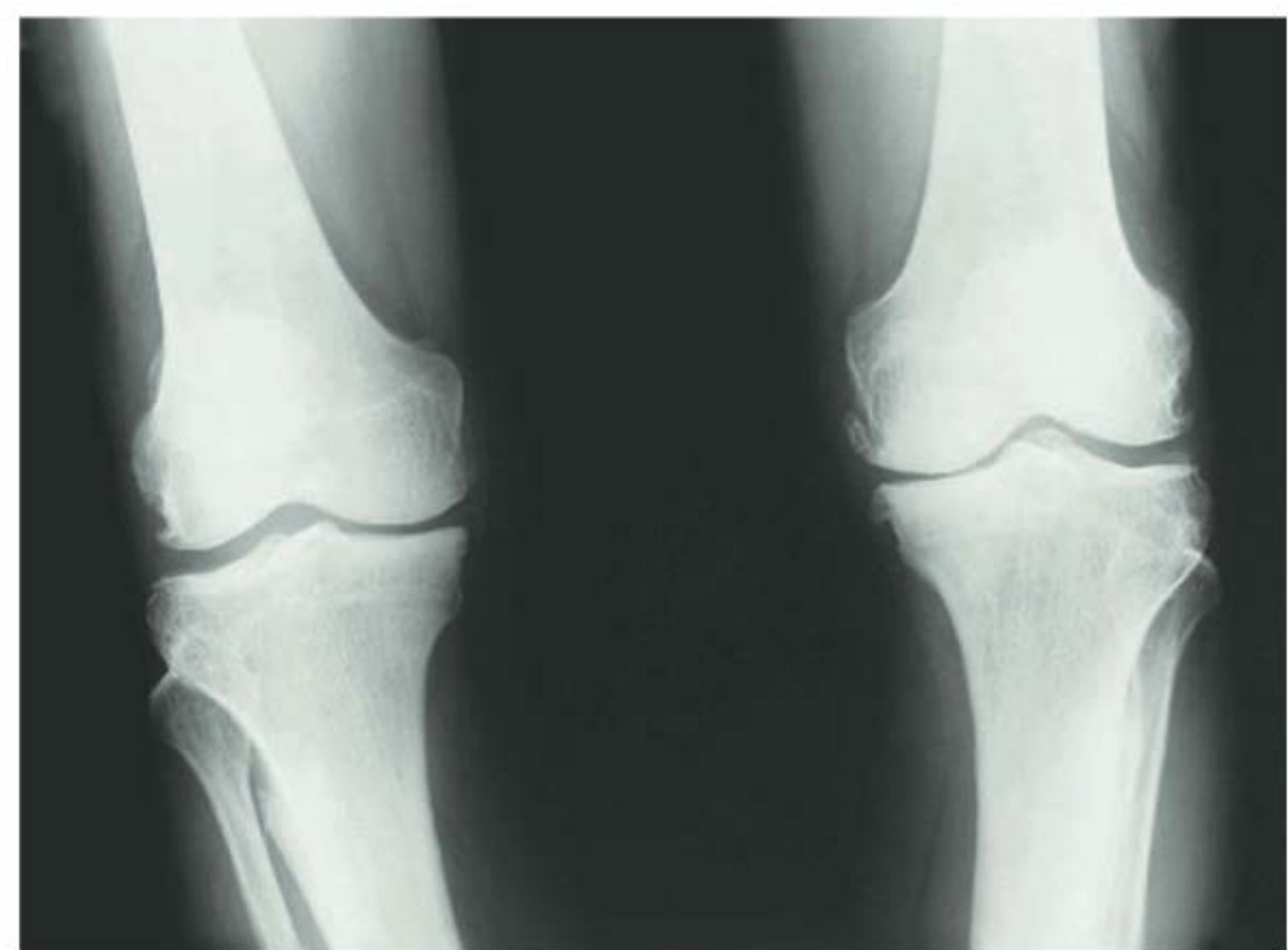


FIGURA 125.1

Raio X de joelho evidenciando osteófitos, diminuição do espaço articular e esclerose subcondral.

EPIDEMIOLOGIA

Em relação aos aspectos epidemiológicos, acredita-se que cerca de 85% da população geral apresente evidências

radiográficas dos OA em torno de 65 anos de idade.¹ Essa condição afeta igualmente homens e mulheres quando indivíduos de todas as idades são analisados. No entanto, quando se analisa os grupos de idade superior aos 55 anos, as mulheres são mais afetadas e parecem desenvolver uma doença mais grave, provavelmente associada aos hábitos corporais ou mesmo à predisposição genética. A OA pode também variar em relação ao grupo étnico, porém essa variação parece estar mais relacionada a diferenças ocupacionais e culturais entre as diversas raças.³ Um exemplo disso foi o achado de que chineses apresentam uma menor prevalência de OA nas mãos, quando comparados aos brancos americanos.⁴ A predisposição genética envolve principalmente formas nodais de OA de mãos e, em alguns casos, formas de OA primária generalizada, além do aumento de incidência já conhecido entre gêmeos univitelinos. O padrão de herança parece ser autossômico dominante com expressão variável.

ETIOLOGIA

Muitos fatores podem estar envolvidos na etiologia da OA, tais como idade, predisposição genética (principalmente a das articulações interfalângicas distais), traumas, estresse repetitivo, algumas ocupações, obesidade, alterações na morfologia da articulação, instabilidade articular, além de alterações na bioquímica da cartilagem articular. Embora se observe uma forte associação entre OA e idade, essa enfermidade não é, como sempre se acreditou, uma consequência natural do envelhecimento. Alterações bioquímicas na matriz cartilaginosa podem ocorrer com a idade, mas hoje se sabe que essas alterações são diferentes das observadas na cartilagem osteoartrítica.⁵ No entanto, a cartilagem com as alterações do envelhecimento estão mais sujeitas a desenvolver as próprias da OA, principalmente se existirem outros fatores etiológicos, como obesidade, desvios de curvatura de membros inferiores, entre outros. Da mesma forma, articulações nas quais tenham ocorrido traumas prévios, como fraturas, rotura de ligamentos, alterações traumáticas de meniscos, também estão mais sujeitas a apresentar OA em idades mais avançadas. Além disso, articulações expostas a traumas repetitivos ocupacionais, como aqueles a que estão submetidas às articulações das bailarinas ou dos atletas profissionais, também estão associadas a uma maior frequência de OA. Em relação aos atletas, há a exceção dos corredores, em que parece haver uma proteção contra o desenvolvimento dessa condição.⁶

A obesidade apresenta mais destaque entre os fatores desencadeantes da enfermidade. Sabe-se a consequência do excesso de peso no desenvolvimento da OA de joelhos.⁷⁻¹⁰ No que diz respeito à enfermidade no quadril,

também já se apontou associação positiva com sobrepeso, embora de maneira não tão evidente quanto a observada em relação aos joelhos.¹¹ Há evidências de que o mecanismo por meio do qual o excesso de peso pode causar OA esteja relacionado ao aumento da força sobre as articulações e a fatores sistêmicos presentes na circulação de pessoas obesas, as denominadas adipocitocinas, as quais têm ganhado importância nos últimos anos.^{12,13} Não se descarta, entretanto, que a obesidade possa ser subsequente à OA, por inatividade devido à dor. No caso da OA das mãos, a obesidade é provavelmente um fator que antecede a doença, uma vez que as articulações não suportam carga.¹⁴

Qualquer alteração da conformação normal da articulação ou a instabilidade articular podem aumentar o risco de surgimento de OA na articulação afetada,¹¹ incluindo as artropatias inflamatórias (artrite reumatoide, gota, pseudogota), diátese hemorrágica (hemofilia) condições metabólicas que acometem as articulações (hemocromatose, ocronose), necrose asséptica com alteração do contorno ósseo, distúrbios neurológicos associados à sensação alterada de propriocepção ao redor da articulação.

PATOGÊNESE

A cartilagem articular normal é composta por fluido intersticial, elementos celulares e moléculas da matriz extracelular (MEC). Cerca de 70% da cartilagem é constituída por água, e essa porcentagem aumenta com a progressão da OA.

As células existentes na cartilagem são os condrócitos, e as moléculas que compõem a matriz cartilaginosa são sintetizadas por eles. Entre elas, estão as proteínas, representadas principalmente pelos diferentes tipos de colágenos, particularmente o do tipo II, que, além de abundante, é específico da cartilagem, a elastina e a fibronectina e também os complexos polissacarídeos.

Entre os complexos polissacarídeos, os proteoglicanos são os mais relevantes, especialmente o agregano, os quais apresentam em sua estrutura complexa os derivados do glicosaminoglicano (sulfato de queratan e sulfatos de condroitina) e o ácido hialurônico. Além deste, outros também são verificados, como o biglicano, a decorina, a ancorina e a fibromodulina. Essa composição é que confere à cartilagem suas propriedades de reversibilidade às deformidades e elasticidade. Sua função é a de concentrar impactos sobre a articulação e permitir um deslizamento suave entre as duas extremidades ósseas justapostas.

A patogenia da OA envolve os processos de destruição e reparação da cartilagem, sendo a remodelação um processo contínuo na cartilagem normal, embora em uma velocidade bastante baixa. Os elementos da matriz são

constantemente degradados por enzimas e repostos por novas moléculas sintetizadas pelos condrócitos. Em casos de AO, esse processo é alterado e, em consequência disso, há um desequilíbrio entre a formação e a destruição da matriz, com predominância do processo catabólico. Na OA, os condrócitos apresentam papel fundamental no equilíbrio entre a produção e a degradação da matriz cartilaginosa e consequentemente da manutenção da função da cartilagem. São responsáveis pela síntese dos elementos da MEC, como já citado, mas também são eles que produzem as enzimas proteolíticas que a degradam, as metaloproteinases (MMPs), enzimas que contêm zinco na sua molécula, além das agreganases, a desintegrina e metaloproteinase com trombospondina-4 e 5 (ADAMTS). Os condrócitos são capazes, ainda, de expressar citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β e o TNF- α , e os fatores de crescimento, como o TGF- β . Geralmente, a produção e a destruição da matriz estão em perfeito equilíbrio. Quando fatores mecânicos, induzindo o aumento da expressão de citocinas inflamatórias, e outros eventos biológicos moleculares agem rompendo esse equilíbrio, havendo predomínio da destruição, surge, então, a OA. Dessa forma, a OA é considerada uma condição resultante da desestabilização desse equilíbrio.

A perda local de proteoglicanos e da molécula do colágeno tipo II ocorre inicialmente na superfície da cartilagem, desencadeando aumento no conteúdo de água e perda da força de tensão da MEC na medida em que a lesão progride. No líquido sinovial, os novos elementos sintetizados são mecanicamente inferiores aos originais e, portanto, são mais suscetíveis aos danos e à consequente lesão.

O processo pode iniciar-se devido a diversos eventos que causam alteração da função do condrócito, havendo fortes evidências de que os estímulos aos condrócitos seriam ocasionados por citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-1 β e o TNF- α , desencadeando o processo catabólico, o que gera adelgaçamento da cartilagem e deterioração da sua qualidade mecânica. A velocidade de liberação dessas enzimas e a consequente destruição das moléculas da matriz são significativamente maiores na cartilagem osteoartrítica do que na cartilagem normal.¹⁵

A perda da força de tensão para suportar cargas causa transmissão de uma força maior aos condrócitos e ao osso subcondral. Os condrócitos, sob ação dessas forças, liberam mais enzimas proteolíticas. O osso subcondral desenvolve microfraturas, gerando endurecimento e perda da reversibilidade à compressão. Alguns produtos resultantes da quebra da cartilagem e os proteoglicanos podem estimular a resposta inflamatória, perpetuando o ciclo destrutivo.

Embora a degeneração da cartilagem caracterize a OA, há cada vez mais evidências sugerindo que as alterações manifestadas por pacientes com OA também envolvam

a participação da membrana sinovial, principal fonte de citocinas pró-inflamatórias, e do osso subcondral. A esclerose do osso subcondral parece estar mais relacionada ao início ou à progressão da OA do que ser meramente uma consequência da doença. As evidências clínicas e laboratoriais indicam que o metabolismo do osso subcondral está alterado em indivíduos com OA, o que ocorre provavelmente devido ao comportamento anormal dos osteoblastos nessa região. Essa anormalidade junto com o estresse químico e mecânico leva ao aumento da formação óssea nessa área, elevando a pressão mecânica na cartilagem de articulações de carga e, assim, promovendo maior deterioração e surgimento de erosões. Além disso, o papel de mediadores locais produzidos pelos osteoblastos (como o sistema do IGF – fator de crescimento insulina-like – e o ativador de plasminogênio/plasmina) é cada vez mais significativo.

Na OA, a IL-1 β e o TNF- α , bem como as MMPs, desempenham função fundamental na intermediação dos seus mecanismos fisiopatogênicos e têm sido alvo do desenvolvimento de moléculas que possam bloqueá-las, particularmente as últimas; no entanto, até o momento, os resultados não são muito animadores.

QUADRO CLÍNICO

A OA apresenta início insidioso, lento e gradualmente progressivo ao longo de vários anos, principalmente nas articulações de carga, na coluna e nas mãos. O acometimento de punhos, cotovelos e ombros é pouco frequente, e a sua ocorrência deve sugerir outras causas, exceto se houver história de trauma ou qualquer outro fator predisponente.

Os pacientes relatam uma dor mecânica nas articulações comprometidas, isto é, sente-se a dor quando se movimenta a articulação, não havendo essa manifestação durante o repouso. Nos que apresentam as queixas há mais tempo, pode não existir melhora ao repouso, tornando-se presente a dor tanto no repouso quanto na movimentação. Essa característica da dor diferencia as queixas de pacientes com OA das apresentadas por indivíduos com artrite reumatoide (AR), em que a dor frequentemente melhora com a movimentação articular.

Nos casos típicos de OA, os pacientes relatam apenas dor, sem edema, eritema ou aumento da temperatura articular. Com o tempo, no entanto, os indivíduos acometidos pela OA podem apresentar um alargamento ósseo e diminuição dos movimentos articulares. Pode haver rigidez matinal ou após período prolongado de inatividade, porém sua duração é breve e raramente ultrapassa 30 minutos, de forma diferente do que se observa nos pacientes com AR. Crepitações e estalidos durante a movimentação podem ocorrer e se agravar com a perda progressiva da cartilagem.

■ Osteoartrite coxofemoral

A OA de articulação coxofemoral é muito incapacitante, e a sua prevalência varia nos diferentes estudos. Em um estudo realizado na Suécia, mais de 12 mil radiografias foram analisadas, e a prevalência variou de menos de 1% entre indivíduos com menos de 55 anos até 10% entre aqueles com mais de 85 anos, com uma prevalência média de 3,1% dos indivíduos com mais de 55 anos, não havendo diferenças em relação ao sexo.¹⁶ Em uma população italiana, a prevalência de OA de articulação coxofemoral foi de 14,9% e associou-se significativamente à incapacidade de desenvolver atividades rotineiras da vida diária.¹⁷

A dor local pode ocorrer concomitantemente à existência de pontos dolorosos na prega do glúteo maior ou na região inguinal, podendo irradiar-se por dentro, ao longo da musculatura adutora da coxa na face interna, ou externamente, pelo tensor da fáscia lata até o joelho. Há pacientes que, no início do quadro, podem apresentar apenas dor no joelho, cujo exame é normal, ao contrário do exame do quadril, em que se observa intensa limitação aos movimentos, principalmente os de abdução. Quanto à marcha, nota-se contratura em flexão, rotação externa e adução. Pode-se verificar discreta assimetria entre os membros (o lado comprometido é discretamente menor do que o lado normal). Com a progressão da doença, observa-se perda da rotação interna, diminuição da abdução e flexão. Em casos muito avançados, pode haver flexão antálgica da coxa e atrofia de quadríceps.

■ Osteoartrite de joelhos

Há consenso de que os joelhos são as articulações mais afetadas pela OA, havendo maior incidência entre as mulheres. O surgimento da OA de joelhos associa-se bastante à existência de distúrbios biomecânicos dos membros inferiores, principalmente com o varismo e o valgismo de joelhos, além de outros fatores de risco, como os já citados. Como em casos de OA de articulações coxofemorais, o quadro é caracterizado por dor de início insidioso e progressivo. A dor é mecânica, difusa pela articulação, com intensidade variável, não raramente acompanhada de aumento de volume e temperatura, contudo sem apresentar rubor. O indivíduo relata piora ao subir escadas ou levantar-se de uma cadeira. Às vezes, a dor é mais localizada, podendo indicar a associação com acometimentos periarticulares, como a tendinite de joelhos.

■ Osteoartrite de mãos

A história familiar é de grande importância nessa forma de OA, pois há maior ocorrência entre indivíduos de uma mesma família, principalmente entre as mulheres. O acometimento mais frequente ocorre nas articulações distais

dos dedos, de forma assimétrica, predominantemente no dedo mínimo e no indicador, seguidos do médio e do anular. Como nos demais sítios, caracteriza-se por dor mecânica e dificuldades para realizar movimentos. Pode ocorrer, concomitantemente à dor, rigidez matinal; porém é raro que ultrapasse 30 minutos de duração. Nas articulações interfalângicas distais (IFD), causa um alargamento ósseo e sinovite pouco intensa (nódulo de Heberden), duro à palpação. O acometimento das articulações interfalângicas proximais (IFP) pode ocorrer após as IFDs. Da mesma forma, desencadeia alargamento ósseo (nódulos de Bouchard) com as mesmas características palpatórias, raramente ocorrendo antes dos nódulos de Heberden, e em geral apresentam mais sinais inflamatórios do que estes. Podem evoluir de forma silenciosa, porém são frequentemente incapacitantes por causarem subluxações e limitações acentuadas da flexo-extensão dos dedos e do movimento de apreensão das mãos.

Uma forma de OA inflamatória ou erosiva que afeta as IFPs e as IFDs simultaneamente pode evoluir para a destruição articular e ocasionalmente para anquilose e em muito se assemelha à AR ou à artrite da psoríase, embora não haja outras articulações acometidas e as alterações radiológicas sejam compatíveis com as da OA. Foi descrita por Crain, em 1961,¹⁸ e é conhecida como osteoartrite erosiva ou doença de Crain.

■ Localizações menos frequentes de OA

Osteoartrite de articulações temporomandibulares (ATMs)

Nas ATMs, a OA caracteriza-se por crepitação palpável, audível, despertada pela mastigação, que às vezes pode até estar limitada por espasmos da musculatura. Inicialmente a dor localiza-se no ângulo da mandíbula e na região temporoparietal e, de forma eventual, na região zigomática. Apresenta forte relação com má oclusão dentária, o que pode ser verificado por assincronismo e desvio da mandíbula ao abrir e fechar a boca.^{19,20} Em casos de OA intensa dessa região, pela relação anatômica com faringoglosso, auriculotemporal, dura-máter e corda do tímpano, pode ocorrer dor parietotemporal, zumbido e, esporadicamente, surdez e hemianopsia do lado afetado, constituindo-se na síndrome de Costen, cujo tratamento envolve a correção da má oclusão, em geral com o uso de próteses.

Osteoartrite de ombros

A prevalência da OA de ombros é de 5 a 10% nos indivíduos com mais de 50 anos.²¹ A articulação acromioclavicular é a mais afetada, e, entre trabalhadores braçais, como os da construção civil, com mais de 50 anos, 40 a 60% apresentam lesões de OA dessa articulação no raio X.²²

Osteoartrite dos pés

Nos pés, o acometimento por OA mais frequente é o que ocorre na primeira articulação metatarsofalângica. Essa evidência radiológica pode ser observada em 10% dos indivíduos com idade entre 20 e 34 anos e em 44% após os 80 anos.²¹

■ Osteoartrite da coluna vertebral

Osteoartrite da coluna cervical e lombar (espondilose cervical e lombar)

A OA pode afetar também a coluna vertebral, em especial os seguimentos cervical e lombar, diferentemente da AR, que geralmente não acomete o seguimento lombar. A compressão de raízes nervosas pode ocorrer secundariamente ao envolvimento da coluna. O paciente pode apresentar dor, irradiada para as extremidades, concomitante a parestesias e diminuição focal de força muscular, respeitando os dermatômos da raiz lesada. O acometimento da coluna lombar pode desencadear estenose do canal vertebral, cuja história característica é de claudicação do membro inferior. A dor pode ocorrer com a deambulação, ser persistente durante as paradas e no movimento de levantar-se de uma cadeira; contudo, na posição sentada e com a flexão anterior da coluna, a dor melhora consideravelmente. Essa claudicação difere-se da típica claudicação vascular, em que a dor melhora com o repouso e em posição ortostática.

A espondilose cervical afeta praticamente todas as pessoas com mais de 50 anos. Os sintomas e os sinais da espondilose cervical são divididos em cinco categorias que frequentemente se sobrepõem: envolvimento das articulações ou das estruturas intra ou extra-articulares, com manifestações clínicas; envolvimento das vias nervosas, principalmente as raízes (posteriormente); compressão medular ou mielopatia; envolvimento da artéria vertebral pelo processo osteoartítico, principalmente nas porções superiores, ao nível atlas-áxis-occipital; e acometimento esofágico.²³

As crises ocorrem cerca de uma vez ao ano a partir de 35 a 40 anos até 55 a 60 anos, quando, então, tornam-se gradativamente mais frequentes. O paciente desperta com dor de forte intensidade em um dos lados do pescoço, algumas vezes com movimentos limitados, podendo ocorrer torcicolo agudo, que pode persistir por dois a três dias, com recuperação lenta. A dor causada por envolvimento articular é mais frequente nas porções superiores do segmento cervical, enquanto a dor secundária à discopatia geralmente é procedente das regiões inferiores.

A dor, em geral intensa, pode ser referida na região occipital, retro-orbitária e na região frontal. É pior pela manhã e associa-se à sensação de rigidez, tornando a rotação cervical mais difícil. A dor por compressão de

raiz geralmente é unilateral, de moderada a intensa, e pode ocorrer após os 35 anos. É pior à noite, e concomitantemente há parestesias nas mãos. A dor no braço pode permanecer durante mais de dois meses, sendo o seu pico nas primeiras duas a três semanas; após esse período, a intensidade diminui. Quando a protrusão discal ocorre bilateralmente, a dor ocorre em ambos os membros, havendo parestesias também bilateralmente. A protrusão central pode comprimir o ligamento longitudinal posterior e a dura-máter, tornando-se aderente, fibrótica, causando uma dor contínua, bilateral, que vai do occipício até a escápula. A protrusão discal bilateral ocorre principalmente em pacientes com 60 anos ou mais. Os movimentos tornam-se restritos, com flexão preservada, limitação da flexão lateral, da extensão e da rotação. A diminuição de movimentos sem haver concomitantemente dor em geral está associada à OA. A compressão manual das articulações zigoapofisárias causa dolorimento. A OA das articulações zigoapofisárias, atlantoaxial e atlantoccipital podem gerar surgimento de contratura dos ligamentos.^{23,24}

As características radiológicas da espondilose cervical, incluindo-se a zigoapofisária e a do processo uncinado, evidenciam aumento da densidade óssea, graus variados de condro-osteofitose, irregularidades do espaço articular e, algumas vezes, pseudocistos. Ocasionalmente o estudo radiológico deve ser complementado por tomografia computadorizada e ressonância magnética.

O acometimento da coluna lombar pode causar estenose do canal vertebral, que é caracterizada por claudicação do membro inferior. A dor pode ocorrer com a deambulação e permanecer durante as paradas e o movimento de levantar-se de uma cadeira; contudo, na posição sentada e com a flexão anterior da coluna, a dor melhora consideravelmente. Essa claudicação é diferente da típica claudicação vascular, em que a dor melhora com o repouso e em posição ortostática.

DIAGNÓSTICO

Os exames laboratoriais geralmente são de pouca utilidade para estabelecer o diagnóstico de OA. As provas de fase aguda da inflamação (p. ex., VSG e proteína C-reativa), o hemograma e os testes bioquímicos geralmente apresentam resultados normais. A solicitação de perfil reumatológico não é indicada. Não se deve mais solicitar esse procedimento, principalmente devido à simplicidade técnica com que esses exames são realizados na maioria dos laboratórios e em especial pelos equívocos produzidos na interpretação dos seus resultados. A investigação radiológica, entretanto, é fundamental não só para o diagnóstico da OA, mas também para a avaliação do grau de comprometimento articular. Os principais achados radio-

gráficos incluem diminuição do espaço articular, esclerose do osso subcondral, cistos subcondrais e existência de osteófitos. As erosões geralmente não são observadas em pacientes com OA, exceto nas formas com sinais clínicos de inflamação. A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) da coluna podem ser indicadas para pacientes que apresentem sinais ou sintomas de compressão de raiz nervosa. A TC ou a RM também são utilizadas para diagnóstico da estenose do canal vertebral que pode associar-se à OA da coluna lombar.

Há pesquisas em andamento para validar alguns produtos da degradação da cartilagem, como o colágeno do tipo II, que podem ser mensurados na urina, como o C-telopeptídeo do colágeno II (CTX-II), HELIX II, e no sangue, como é o caso da proteína oligomérica da matriz cartilaginosa (COMP), como possíveis marcadores a serem utilizados futuramente, tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento da doença e também para avaliar novas terapias em desenvolvimento. Da mesma forma, o aprimoramento dos métodos de captação de imagem por meio da RM e o melhor preparo dos operadores de ultrassonografia em relação ao aparelho locomotor podem tornar-se importantes instrumentos para o diagnóstico precoce no recém-criado paradigma de diagnóstico pré-radiográfico da OA, bem como no manejo dessa enfermidade em um futuro próximo.

TRATAMENTO

A OA é uma enfermidade crônica com múltiplos fatores comprometidos na sua patogenia, e, por essa razão, o seu tratamento deve ser multidisciplinar e buscar não só a melhora clínica, mas também a melhora mecânica e funcional. Deve-se sempre procurar envolver os pacientes o máximo possível a fim de que haja eficácia. Para isso, é muito importante a educação, proporcionando que eles conheçam e entendam o diagnóstico, o prognóstico e as opções terapêuticas. Em casos de OA, é bastante importante a preservação da cartilagem e, dessa forma, dos movimentos articulares. Assim, a Sociedade Brasileira de Reumatologia propôs o Consenso Brasileiro de Tratamento da Osteoartrite,²⁵ em que o tratamento da OA é analisado sob três diferentes aspectos: tratamento não farmacológico, farmacológico e cirúrgico.

■ Tratamento não farmacológico

Além dos aspectos de educação e envolvimento dos pacientes no tratamento, que se enquadram nessa modalidade, também as atividades esportivas moderadas com monitoração profissional adequada, orientações quanto à ergonomia ocupacional e doméstica são fundamentais no tratamento da OA.

Da mesma forma e de igual importância, destacam-se os exercícios terapêuticos (fisioterapia), principalmente os de reforço muscular, a melhora do condicionamento físico geral, o uso de órteses e equipamentos de auxílio à marcha e o uso crescente de agentes físicos, como a termoterapia e a eletroterapia analgésicas.

■ Tratamento farmacológico

O uso de analgésicos, como o paracetamol, em doses efetivas (3 a 4 g/dia), nos casos iniciais de OA leve ou moderada, é indicado como primeira escolha no tratamento. Deve-se, no entanto, verificar se o paciente não apresenta hepatopatia, quando, então, o paracetamol não pode ser utilizado. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), tanto os inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2) quanto os não seletivos associados à proteção gástrica, são indicados nos casos em que há inflamação clínica evidente ou nos que não apresentaram resposta aos analgésicos. Em pacientes com dor intensa ou resposta insatisfatória, ou, ainda, com contraindicação aos AINEs, o uso de opioides naturais ou sintéticos é uma alternativa. Os AINEs e a capsaicina podem ser utilizados topicamente, em especial para OA de mãos.

Alguns fármacos têm sido utilizados como sintomáticos de ação duradoura, alguns dos quais também apresentam potencial ação modificadora de evolução da doença, embora ainda seja necessário um maior número de evidências. Entre esses fármacos, no mercado brasileiro, são encontrados o sulfato de glucosamina, utilizado na dose de 1,5 g/dia, isoladamente ou associado ao sulfato de condroitina, na dose de 1,2 g/dia, com evidências crescentes em relação à sua ação analgésica e possível ação de preservação da cartilagem, embora essa última necessite de mais comprovações; a diacereína, administrada na dose de 100 mg/dia também pode ser uma opção, destacando-se, no entanto, que, com essa dose, podem ocorrer efeitos adversos, como diarreia.

No Brasil, também a hidroxicloroquina é utilizada, apresentando resultados animadores. O uso intra-articular de derivados do ácido hialurônico é indicado para pacientes com OA dos joelhos graus II e III, embora o custo desses medicamentos ainda seja muito alto para a maioria da população brasileira. A infiltração com corticosteroide, particularmente com a triancinolona hexacetona, pode ser indicada como primeiro tratamento quando os sinais inflamatórios forem muito acentuados. É importante ressaltar que o uso de agentes imunobiológicos, utilizados com bastante eficácia em casos de AR, não é indicado para nenhuma das formas clínicas de OA, uma vez que os poucos estudos existentes não evidenciaram vantagens no seu uso.

■ Tratamento cirúrgico

A opção final de tratamento para pacientes com OA é a cirurgia. Procedimentos cirúrgicos podem incluir a osteotomia, o desbridamento artroscópico, a artrodese (fusão) e as artroplastias.

A osteotomia é um procedimento que deve ser realizado precocemente em pacientes selecionados e pode ter função profilática para pacientes que apresentam queixas, mas que ainda não evidenciam alterações radiográficas, com o objetivo de corrigir eventuais desvios do eixo articular. Pode, ainda, ser um procedimento terapêutico para pacientes com alterações clínicas e radiográficas e quando é executado para alterar o eixo de alinhamento do membro afetado e deslocar a carga para outra região da superfície articular.

Os efeitos benéficos do desbridamento artroscópico, embora ainda muito utilizado, têm sido questionados.

A artrodese, particularmente em casos de OA de tornozelos resistente ao tratamento conservador, pode ser indicada.

A indicação de artroplastia, ou substituição da articulação afetada por próteses, vem crescendo acentuadamente no mundo. Ela promove significativa redução da dor e melhora funcional e deve ser indicada sempre que outros procedimentos não tenham apresentado eficácia.

CASO CLÍNICO COMENTADO

O quadro da paciente em questão ilustra bem a maioria dos casos observados na rotina diária. Trata-se de uma paciente do sexo feminino, com 65 anos de idade, e nessa faixa etária, a doença ocorre com mais frequência em mulheres do que em homens, notadamente quando as queixas são mais significativas em relação aos joelhos. A paciente apresenta, ainda, um varismo, alteração anatômica que predispõe ao surgimento da enfermidade, sendo considerado importante fator de risco para o desencadeamento da AO, além do fato de essa paciente ser obesa, outro fator de risco bastante significativo. Além disso, a dor apresentada pela paciente é de ritmo mecânico, isto é, piora ao realizar movimentos e após períodos de inatividade, manifestando-se inicialmente de maneira insidiosa e associada à rigidez com duração de menos de 30 minutos, o que possibilita descartar um acometimento inflamatório como o que poderia existir em caso de uma doença microcristalina ou AR. Resta ainda eliminar a possibilidade de um reumatismo de partes moles, tal como a tendinite anserina, a qual não raramente pode causar confusão diagnóstica, se o exame físico não for executado de maneira completa, palpando-se a articulação por inteiro à procura de pontos dolorosos nas inserções tendíneas e em regiões de bursas. O exame clínico dessa paciente é bastante típico, apresentando crepitações secas e discreto

aumento de volume da articulação afetada e inexistência de pontos dolorosos. Outros elementos favoráveis ao diagnóstico de OA são os resultados dos exames laboratoriais na faixa de normalidade e o raio X simples que evidencia achados característicos, certificando-se, assim, com base no quadro clínico e radiográfico, o diagnóstico de OA. O tratamento indicado é a administração de analgesia plena (4 g/dia) com paracetamol e a realização de dieta hipocalórica e fisioterapia com exercícios anaeróbicos leves e de reforço da musculatura do quadríceps femoral. Quanto ao quadril, não são constatadas alterações de OA, e imputa-se a dor à sobrecarga, provavelmente em razão de ter sido observado no exame que a paciente claudica devido à dor no joelho direito, sobrecarregando o membro inferior esquerdo. Sendo assim, indica-se à paciente o uso de uma bengala para ser utilizada do lado esquerdo.

REFERÊNCIAS

1. Kellgren JH. Osteoarthritis in patients and populations. *Br Med J*. 1961;2(5243):1-6.
2. Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HS, editors. *Osteoarthritis: diagnosis and management*. Philadelphia: Saunders; 1984.
3. Roberts J, Burch TA. Prevalence of osteoarthritis in adults by age, sex, race and geographic area, United States--1960-1962 [Internet]. Washington: US Government; 1966 [capturado em 08 out. 2012]. Disponível: http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_015.pdf
4. Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, Niu J, Goggins JP, Aliabadi P, et al. Lower prevalence of hand osteoarthritis among Chinese subjects in Beijing compared with white subjects in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1034-40.
5. Ryu J, Treadwell BV, Mankin HJ. Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 1984;27(1):49-57.
6. Puranen J, Ala-Ketola L, Peltokallio P, Saarela J. Running and primary osteoarthritis of the hip. *Br Med J*. 1975;2(5968):424-5.
7. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol*. 1988;128(1):179-89.
8. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Cho SA, Hauck WW. The association of knee injury and obesity with unilateral and bilateral osteoarthritis of the Knee. *Am J Epidemiol*. 1989;130(2):278-88.
9. Davis MA, Neuhaus JM, Ettinger WH, Mueller WH. Body fat distribution and osteoarthritis. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4):701-7.
10. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr, Reichle R, Plato CC, Tobin JD. The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol*. 1995;22(3):488-93.
11. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol*. 1993;137(10):1081-8.
12. Caspi D, Flusser G, Farber I, Ribak J, Leibovitz A, Habot B, et al. Clinical, radiologic, demographic, and occupational aspects

- of hand osteoarthritis in the elderly. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(5):321-31.
13. Felson D. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(3 suppl):430S-2S.
 14. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(2):119-29.
 15. Bland JH, Cooper SM. Osteoarthritis: a review of the cell biology involved and evidence for reversibility: management rationally related to known genesis and pathophysiology. *Semin Arthritis Rheum.* 1984;14(2):106-33.
 16. Badia Llach X. Epidemiology and economic consequences of osteoarthritis. The European viewpoint. In: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects.* New York: Springer; 1999. p. 38-52.
 17. Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, Ferrucci L, Costanzo S, Serni U, et al. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):576-8.
 18. Crain DC. Interphalangeal osteoarthritis. *JAMA.* 1961;175:1049-53.
 19. Engel E, Lachmann S, Axmann-Krcmar D. The prevalence of radiologic TMJ findings and self-reported orofacial pain in a patient group wearing implant dentures. *Int J Prosthodont.* 2001;14(2):120-6.
 20. Toller PA. Ultrastructure of the condylar articular surface in severe mandibular pain dysfunction syndrome. *Int J Oral Surg.* 1977;6(6):297-312.
 21. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(4):271-80.
 22. Stenlund B, Goldie I, Hagberg M, Hogstedt C, Marions O. Radiological osteoarthrosis in the acromioclavicular joint resulting from manual work or exposure to vibration. *Br J Ind Med.* 1992;49(8):588-93.
 23. Bland JH, editor. *Disorders of the cervical spine: diagnosis and medical management.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1994.
 24. Shernk HH, editor. *Cervical Spine Research Society: the cervical spine.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1989.
 25. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, et al. Consenso Brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Rev Bras Reumatol.* 2002;42(6):371-4.

Osteoporose

Mauro Keiserman

CASO CLÍNICO

A) Uma paciente do sexo feminino, 65 anos, branca, procura auxílio médico devido à dor intensa nas costas de aparecimento súbito. Há anos observa aumento progressivo da cifose dorsal juntamente a períodos com dorsalgia e lombalgia leves. A paciente teve início do período de menopausa aos 46 anos e não realizou reposição hormonal.

Em relação ao exame físico, ela apresenta-se com face de sofrimento, pressão arterial normal, frequência cardíaca de 96 bpm, apirética e abdome sem particularidades. Devido à dor, não permite que seja mobilizada para exame da coluna vertebral.

A radiografia da coluna dorsal e lombar evidencia diminuição de altura de T7 a T12. Em T10, há colapso do corpo vertebral (Fig. 126.1) e os pedículos apresentam-se íntegros, observados na incidência em anteroposterior.

Na análise dos exames laboratoriais, observa-se hemograma normal, velocidade de hemossedimentação de 30 mm na primeira hora, cálcio, fosfatase alcalina e paratormônio (PTH) normais.

B) Uma paciente com 52 anos de idade, climatério há um ano, realiza sua primeira densitometria óssea. Em L1-L4, a densidade óssea é -2,2 com distribuição uniforme entre as vértebras. No fêmur, a densidade óssea é -1,7. Levando-se em consideração o padrão para a idade da paciente, há perda de 20% nas vértebras e 11% no fêmur.

Não há fatores de risco atuais e história familiar de fraturas por osteoporose. A paciente não apresenta fogachos e não deseja realizar reposição hormonal. Ela teve asma desde a infância até os 34 anos de idade e utilizou corticoide com frequência.

Solicita-se n-telopeptídeo, a partir do qual se obtém resultado normal. É possível concluir, então, que o remodelamento ósseo não está acelerado.

DEFINIÇÃO

A osteoporose é uma doença esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações na microarquitetura do tecido ósseo, resultando na redução da resistência óssea e no aumento da suscetibilidade a fraturas.

EPIDEMIOLOGIA

A osteoporose é tão prevalente quanto a hipertensão arterial, o diabetes melito e a dislipidemia. Há dois estudos

brasileiros recentes que utilizaram densitometria óssea para avaliar a prevalência de perda de massa óssea na população feminina. No estudo São Paulo Osteoporosis (SAPOS),¹ foram avaliadas mais de 4.000 mulheres na pré e na pós-menopausa. Entre o grupo pré-menopausa, 22% das mulheres apresentaram baixa densidade óssea (10 a 25% de perda de densidade óssea), e 6%, osteoporose (mais de 25% de perda de densidade óssea). No grupo pós-menopausa, 30% das mulheres apresentaram baixa densidade óssea, e 33%, osteoporose. No estudo Latin American Vertebral Osteoporosis (LAVOS),² na amostra brasileira de mulheres na pós-menopausa foram identi-



FIGURA 126.1

Radiografia da coluna dorsal e lombar do paciente mencionado no caso clínico A.

ficadas 33,6% com baixa densidade óssea e 33,8% com osteoporose.

Zerbini e colaboradores,³ avaliaram homens acima de 50 anos de idade. Entre eles, 44,6% estavam com baixa densidade óssea e 15,4% com osteoporose. Estudo em idosos da cidade de São Paulo observou, em homens, um índice de 33,3 a 57,4% com baixa densidade óssea e 6,4 a 16,1% com osteoporose. No mesmo estudo, em mulheres, o índice foi de 36,6 a 56,6% com baixa densidade óssea e 22,2 a 33,2% com osteoporose.

Os estudos epidemiológicos em osteoporose devem estar relacionados às fraturas. O Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS),⁴ foi o primeiro estudo epidemiológico brasileiro realizado com amostra representativa de mulheres e homens com mais de 40 anos de idade, estimando a prevalência de fraturas com baixo impacto. Em mais de 2.400 indivíduos (70% mulheres), 15,1% das mulheres e 12,8% dos homens referiram esse tipo de fratura, sendo que os princípios locais atingidos foram antebraço distal, fêmur, úmero, costelas e vértebras. Esses resultados assemelham-se aos obtidos no estudo SAPOS,¹ em que encontrou 11,5% das fraturas foram causadas devido à fragilidade óssea, com média de idade no evento 65,5 \pm 10 anos.

As fraturas vertebrais morfométricas foram avaliadas no estudo LAVOS,² tendo como objeto de estudo 1.922 mulheres acima de 50 anos de idade. Considerando-se todos os países envolvidos (Argentina, Brasil, Colômbia, México e Porto Rico), a prevalência de deformidades vertebrais decorrentes de osteoporose foi de 6,9% entre 50 a 59 anos de idade e de 27,8% após os 80 anos de idade.

PATOGÊNESE

Remodelamento ósseo

O conceito de remodelamento ósseo é indispensável para o entendimento da patogenia da osteoporose. Modelamento ósseo é a formação de osso onde originalmente há cartilagem. Isso ocorre desde o período fetal até a finalização do crescimento. No remodelamento ósseo, o osso preexistente é absorvido e é formado um novo tecido ósseo. Esse processo acontece já na fase de modelamento e permanece por período indefinido. Devido ao remodelamento ósseo, há permanente revitalização do esqueleto, e materiais depositados no osso são utilizados pelo organismo. Constantemente, 30% do esqueleto, distribuído de modo heterogêneo, está em processo de remodelamento.

O remodelamento consiste em três fases: reabsorção, quiescente ou de reversão e formação (Figs. 126.2 e 126.3).

Reabsorção. As células precursoras dos osteoclastos, derivadas da mesma linhagem mononuclear hematopoiética que origina os macrófagos, migram para a superfície do osso, unem-se para formar osteoclastos multinucleados, e estes iniciam a reabsorção óssea. Essas células secretam collagenase e outras enzimas que digerem proteínas da superfície do osso. Elas absorvem osso, contendo a fase mineral e a matriz a partir da superfície trabecular, formando as lacunas de Howship e, internamente, no osso cortical, formando cavidades em forma de túneis.

Há vários fatores envolvidos na ativação dos osteoclastos. O sistema constituído por fator estimulador de colônias (M-CSF), osteoprotegerina (OPG), ativador de

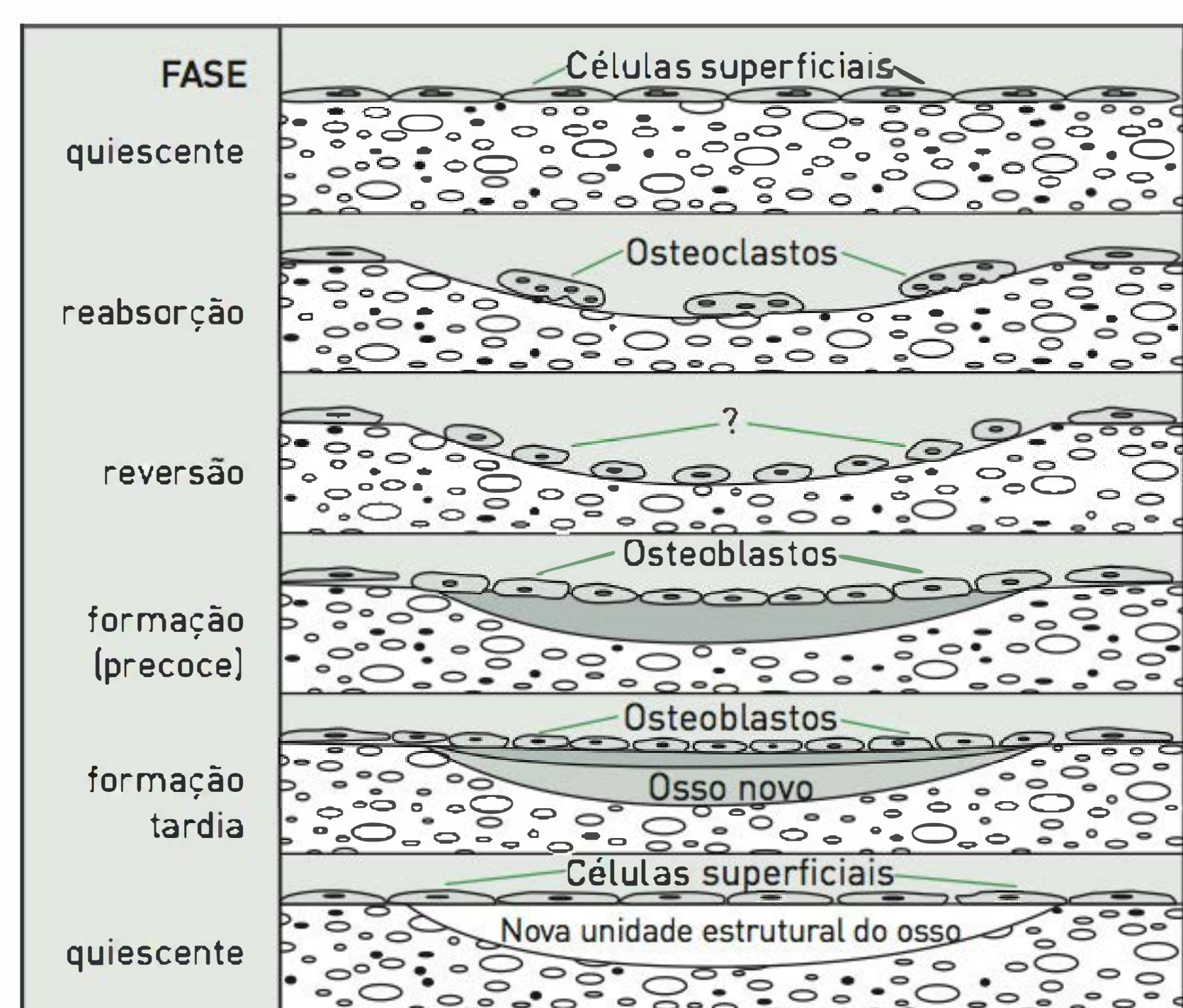


FIGURA 126.2

Fases do remodelamento ósseo.

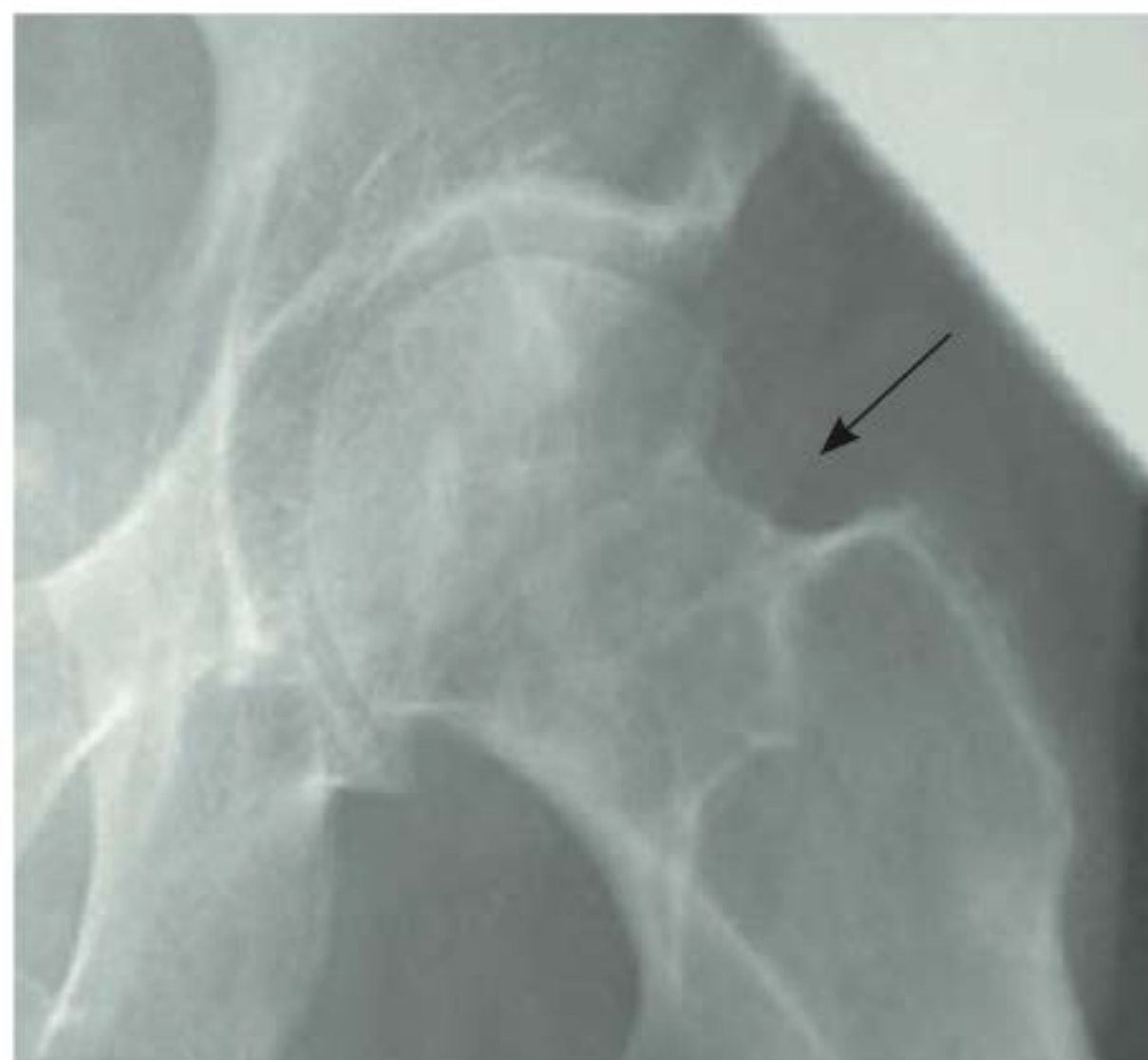


FIGURA 126.3

Remodelamento ósseo com reabsorção e formação de tecido ósseo.

fator nuclear Kappa β (RANK) e seu ligante (RANKL), promove a diferenciação de células precursoras em osteoclastos, sua proliferação e ativação (Fig. 126.4).

Para que se inicie a reabsorção, hipocalcemia e secreção aumentada de PTH certamente são primordiais. Os osteoblastos, com receptores para PTH, são ativados e secretam M-CSF para que comece a atividade dos osteoclastos. Os osteoblastos também expressam RANKL (ligante do receptor ativador do NF-Kappa β). RANKL interage com RANK, que está localizado nos precursores dos osteoclastos. Esse receptor é o mesmo envolvido na interação de células T e células dendríticas. Após a ligação RANKL/RANK, há ativação, migração, diferenciação e fusão de células hematopoiéticas da mesma linhagem dos macrófagos, formam-se os osteoclastos e inicia-se o processo de reabsorção.

A função da osteoprotegerina, secretada pelos osteoblastos, é regular competitivamente a produção de osteoclastos ao ligar-se ao RANKL. Inibindo a osteoclastogênese, favorece a formação óssea.

Esse cenário e seus participantes demonstram claramente que células e moléculas envolvidas na apresentação de antígenos e na resposta inflamatória são os mesmos atuantes do remodelamento ósseo, e pode-se facilmente perceber por que doenças malignas, infecciosas e inflamatórias cursam com osteoporose.

Várias interleucinas e fatores de crescimento têm sido implicados na regulação de osteoblastos e osteoclastos. Ativação sistêmica ou local de células T e produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, TNF- α e PGE2) induzem a expressão de RANKL. Além disso, IL-1 e TNF- α aumentam a expressão de M-CSF.

Não está definida a causa de cessação da reabsorção, mas participam ativamente desse processo altas concentrações locais de cálcio e diversas substâncias provenientes da matriz óssea.

Fase quiescente ou de reversão. Após 1 a 2 semanas de reabsorção, as células mononucleares migram para a superfície óssea recentemente absorvida e preparam o local para que os osteoblastos iniciem a fase de produção de um osso novo. Então, é formada uma fina camada de um material rico em glicoproteína (linha de cimento), permitindo a aderência dos osteoblastos.

Formação. Os osteoblastos formam uma camada na superfície da lacuna de Howship e passam a produzir e depositar osso novo. Há sucessão de novos osteoblastos, que formam osso até que a cavidade esteja repleta. Essa

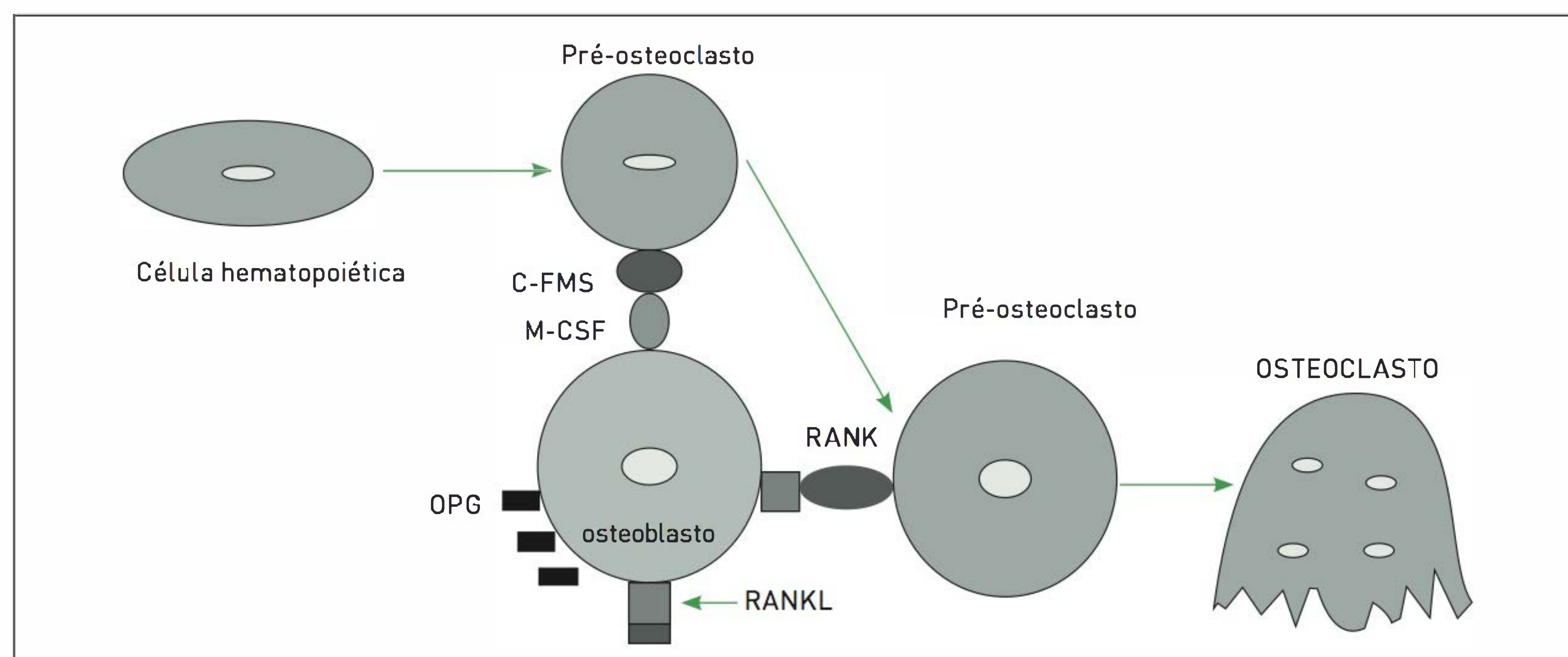


FIGURA 126.4

Processo de formação dos osteoclastos.

fase pode durar de 3 a 4 meses, e, após seu término, nesse local, há um longo período de repouso.

Até cerca de 30 anos de idade, a quantidade de tecido ósseo reabsorvida é recuperada. Após essa idade, as cavidades não são preenchidas em sua totalidade, havendo inicialmente pouca perda de massa óssea no final de cada ciclo de remodelamento. Esse processo se mantém, e lentamente o déficit de produção óssea aumenta progressivamente. O osso remanescente é em geral mineralizado, o que o distingue da osteomalacia.

A diminuição da massa óssea pode ocorrer devido à reabsorção excessiva ou ao déficit de produção óssea. Se o pico de massa óssea (o máximo de massa óssea adquirida durante o crescimento) é baixo, a osteoporose manifesta-se mais cedo.

Todos os três processos podem ocorrer em um mesmo indivíduo e colaborar para o desenvolvimento de fraturas, mas **as evidências apontam para reabsorção acelerada como o evento de maior impacto.**

Em condições normais, um aumento na atividade de reabsorção, ou dos locais em que esta está ocorrendo, resulta em um aumento compensatório da formação óssea (*remodelamento acelerado ou de alto turnover*). Porém, sempre haverá leve superioridade de reabsorção relativamente à formação, e o processo ocorre de forma mais rápida. Como consequência, a reabsorção provoca perda de continuidade das trabéculas, não sendo possível reestruturá-las. O resultado final é a **desestruturação da microarquitetura e a diminuição da massa óssea** (Fig. 126.5).

A osteoporose secundária com baixa atividade de remodelamento (baixo *turnover*) ocorre quando há queda do processo de formação (diminuição da atividade dos osteoblastos). Um exemplo desse caso é o uso de corticoides. A osteoporose senil tem sido considerada de baixo remodelamento. Entretanto, nessa última, hiposterinismo masculino é considerado o principal fator causal. Baixa ingestão de cálcio alimentar e problemas

em relação à absorção deste também podem provocar hipocalcemia e estímulo à produção de PTH, colaborando para um remodelamento acelerado. Entretanto, em estágios mais avançados de osteoporose secundária com remodelamento acelerado, pode-se encontrar baixa atividade osteoblástica.

■ Determinantes do pico de massa óssea

Fatores genéticos são os principais responsáveis pelo pico de massa óssea. Entretanto, fatores ambientais devem ser considerados durante o crescimento ósseo na infância e na adolescência. Consumo de cálcio, atividade física, exposição à luz solar, favorecendo o aumento da massa óssea, e doenças crônicas, utilizando medicamentos que a diminuam, são variáveis externas que podem ser manejadas.

Diferentes genes relacionados a receptores da vitamina D, síntese de colágeno, receptores de estrogênio, TGF- β e apolipoproteína E podem estar implicados, bem como há fortes evidências de polimorfismos dos genes da proteína morfogenética do osso, osteoprotegerina e RANKL.

Porém, até o momento, pouco foi estudado sobre genética a fim de contribuir para a prevenção e o tratamento da osteoporose.

CLASSIFICAÇÃO DA OSTEOPOROSE

Cerca de 40% das mulheres, no período perimenopausa, apresentam remodelamento ósseo acelerado. Esse processo é mais intenso nos primeiros anos da pós-menopausa e permanece durante 6 a 10 anos. A perda anual de osso varia de 1,8 a 2,3% na coluna vertebral e de 1,0 a 1,4% no fêmur, configurando a osteoporose da pós-menopausa. Considerando-se a população com idade acima de 50 anos e antes do estabelecimento da osteoporose senil, **a osteoporose da pós-menopausa ocorre em 80% dos casos**, sendo a osteoporose secundária responsável pelos 20% restantes.⁵

A osteoporose juvenil idiopática afeta crianças pré-púberes. A osteoporose idiopática do adulto jovem (média de 35 anos de idade) apresenta-se autolimitada, durando 5 a 10 anos e comprometendo principalmente as vértebras e outros ossos trabeculares. Ambas são bastante raras e suas patogenias ainda são desconhecidas.⁶

Em 1998, a subclassificação da osteoporose involucional em pós-menopausa, ou tipo I, e senil, ou tipo II, foi revista e definida como *involucional*, somente (Quadro 126.1).

Um modelo único de deficiência de estrogênio é proposto atualmente como a causa principal de osteoporose tanto nas mulheres na pós-menopausa quanto nos homens idosos.

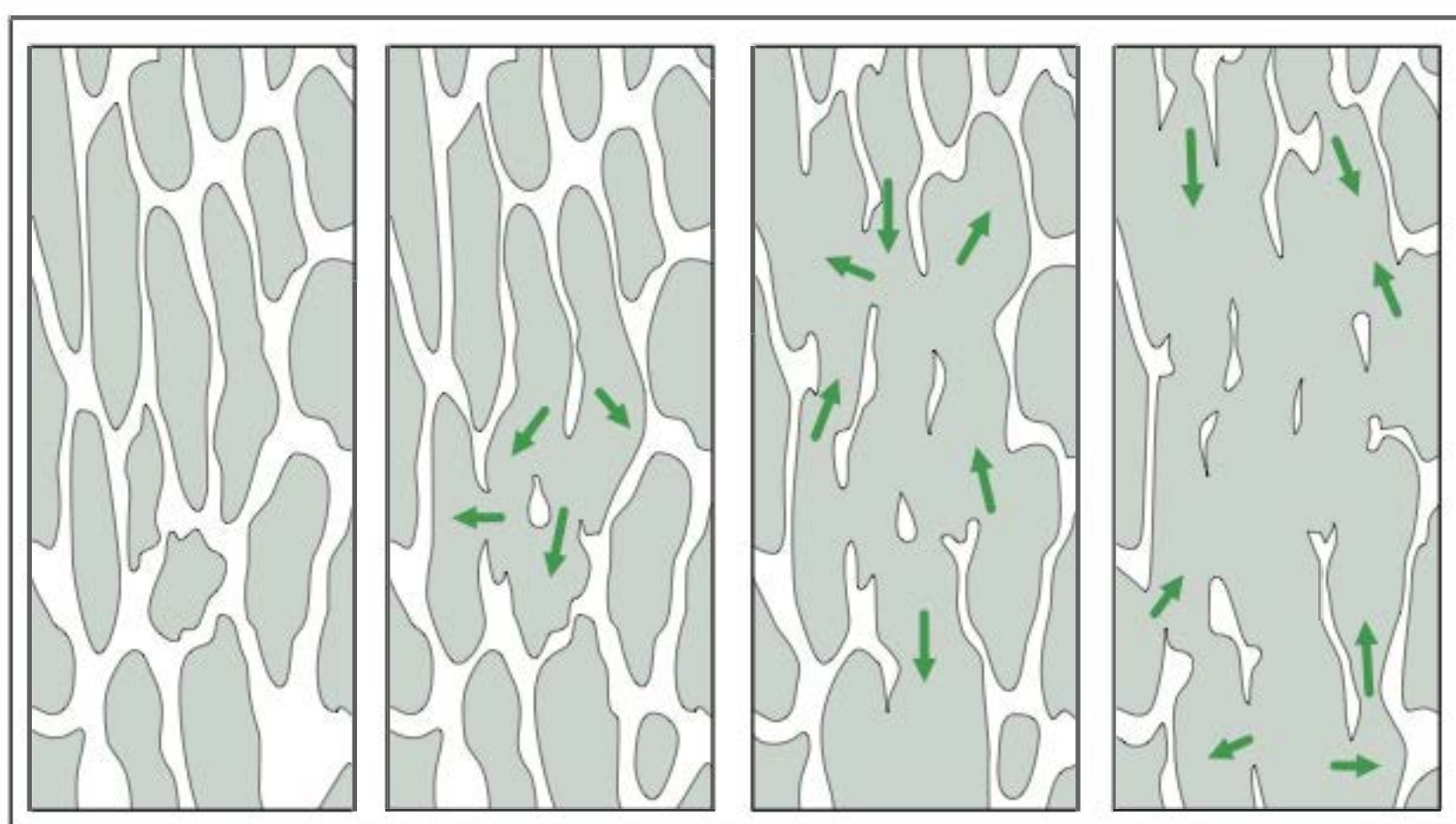


FIGURA 126.5

Desestruturação da microarquitetura e perda de massa óssea.

QUADRO 126.1 Classificação da osteoporose

Osteoporose primária

- Osteoporose juvenil idiopática
- Osteoporose idiopática do adulto jovem
- Osteoporose involucional (pós-menopausa e senil)

Osteoporose secundária (causas principais)

- Doenças endócrinas
 - Artrite reumatoide
- Doenças malignas
 - Mieloma múltiplo
 - Leucemia
 - Linfoma
- Medicamentos
 - Corticoides
 - Imunossupressores
 - Anticoagulantes
 - Anticonvulsivantes
- Deficiência de cálcio alimentar
- Deficiência de vitamina D
- Síndromes de má absorção
- Anorexia
- Gravidez
- Amenorreia
- Alcoolismo
- Imobilização
- Doenças genéticas

■ **O papel do estrogênio**

Ação direta do estrogênio. Osteoblastos e osteoclastos têm receptores para estrogênio, o qual induz a produção de osteoprotegerina. Consequentemente, em estados de deficiência de estrogênio, há menos produção de osteoprotegerina e de tecido ósseo. No entanto, a deficiência de estrogênio aumenta a atividade do RANK na medula óssea, acelerando a reabsorção óssea.⁷

O aumento da atividade do RANKL é decorrente da ativação das células T, que ocorre devido ao aumento na produção de IL-7 após diminuição de estrogênio. As células T ativadas secretam IFN- γ , o qual, via ativação do complexo maior de histocompatibilidade (MHC, do inglês *major histocompatibility complex*) classe II, estimula mais ainda células T a expressarem IL-1, IL-6, PGE2 e TNF- α , que aumentam a produção de RANKL.

Na pós-menopausa, todas as mulheres apresentam uma fase transitória de perda de massa óssea. Entretanto, cerca de 40% delas têm perda acentuada dessa massa e desenvolvem osteoporose.

Em homens idosos, mesmo que a queda de estrogênio não seja tão acentuada, esta associa-se à diminuição de testosterona e ao aumento da globulina ligante de hormônios sexuais, a qual retém esses hormônios e, desse modo, diminui a disponibilidade. Acredita-se que esses sejam os mecanismos principais da patogenia da osteoporose senil.

■ **O papel do paratormônio (PTH)**

O paratormônio (PTH) é sintetizado pelas glândulas paratireoides com a finalidade de manter a normalidade dos níveis de cálcio. Há receptores de PTH nos osteoblastos, em seus precursores e em células mesenquimais. A ativação dos osteoblastos por meio do PTH ativa a produção de IL-6, RANKL e M-CSF. Também foi observado que infusões contínuas de PTH induzem diminuição de OPG e aumento de RANKL. Ambos os mecanismos induzem osteoclastogênese.

Há também o mecanismo produtor de osso. A ligação do PTH às células mesenquimais induz a expressão de vários genes ligados a fatores de crescimento da família insulina-like (IGF-1, IGF-2, TGF β), que agem recrutando células pré-osteoblásticas e transformando-as em osteoblastos maduros e produtores de tecido ósseo.

DIAGNÓSTICO

Em casos de suspeita radiológica de osteoporose, a perda de massa óssea deve ser de 30% ou mais e interpretador-dependente. Estudos epidemiológicos sugerem que a porcentagem de perda de massa óssea para que os ossos fiquem predispostos à fratura é de 25%. Portanto, um estudo radiológico não diagnostica osteoporose inicial, e a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁸ recomenda a realização de densitometria óssea como método diagnóstico para osteoporose (Tab. 126.1).

■ **A utilidade dos marcadores biológicos do remodelamento ósseo**

Enquanto a densitometria avalia a densidade óssea de forma estática, os marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo refletem o estado atual da atividade óssea. Eles são classificados em marcadores de formação e de reabsorção óssea, dependendo do fenômeno biológico que expressam.

Os principais marcadores de formação óssea são a **fosfatase alcalina óssea** e a **osteocalcina**. Ambas são produzidas pelos osteoblastos e estão aumentadas nos estados de remodelamento ósseo acelerado.

Entre os marcadores de reabsorção óssea, refletindo a atividade dos osteoclastos, os mais utilizados atualmente são os **N-telopeptídeos**, produtos de degradação das fibras colágenas tipo I. Quando há excessiva absorção de tecido ósseo, a quantidade de N-telopeptídeos estará elevada no sangue e na urina.

A importância dos marcadores é inquestionável para detectar remodelamento ósseo acelerado. Rotineiramente, a dosagem isolada de N-telopeptídeos é suficiente e cons-

TABELA 126.1 Critérios densitométricos da Organização Mundial da Saúde*

Categoria	Escore T
Normal	até -1**
Osteopenia	entre -1 e -2,5
Osteoporose	< -2,5
Osteoporose estabelecida	< -2,5 associada à fratura

Escore T: comparação com adulto jovem.
*Critérios estabelecidos para coluna lombar, colo do fêmur e um terço médio do rádio.
**Cada unidade corresponde a 10% de perda de massa óssea, comparando-se a um adulto jovem de mesma raça e sexo. O densitômetro mede a quantidade de cálcio por cm², não distinguindo osteoporose de osteomalacia.

Fonte: World Health Organization.⁸

titui-se em uma ferramenta importante para prevenir osteoporose da pós-menopausa. Mesmo com densitometria normal, mulheres em perimenopausa ou pós-menopausa recente com esse marcador de remodelamento aumentado devem ser medicadas.

Outra utilização interessante dos N-telopeptídeos é controlar a adesão ao tratamento ou eventual falha deste. É também importante salientar que a associação de densitometria a osteoporose e N-telopeptídeos elevados são os mais fiéis preditores de fratura por osteoporose (Quadro 126.2).

A Tabela 126.2 orienta a interpretação dos resultados das determinações dos marcadores bioquímicos

QUADRO 126.2 A utilização racional dos marcadores bioquímicos em conjunto com a densitometria óssea permite

- Detectar mulheres que estão perdendo rapidamente cálcio e que apresentam densidade óssea normal (mulheres em climatério pré-menopausa ou pós-menopausa recente) e instituir tratamento preventivo.
- Monitorar o tratamento da osteoporose em mulheres em pós-menopausa, possibilitando modificar ou acrescentar drogas precocemente.
- Identificar portadores de osteoporose senil com remodelamento acelerado (hiperparatireoidismo secundário devido à pouca oferta ou à deficiência de absorção de cálcio intestinal e/ou hipoestrinismo).
- Identificar os pacientes portadores de osteoporose com remodelamento lento.
- Identificar um subgrupo de osteoporóticos com idade acima de 40 anos, tendo a maioria cerca de 60 anos e leve tendência para incidência mais frequente em mulheres, portadores de hiperparatireoidismo primário (também realizar dosagem de cálcio sérico e PTH).
- Identificar entre os pacientes que utilizam corticoide, por meio dos baixos níveis séricos de osteocalcina e fosfatase alcalina óssea, os que apresentam risco para osteoporose.

TABELA 126.2 Marcadores de prevenção e tratamento da osteoporose

Marcador bioquímico	Mecanismo envolvido	Significado
Formação e reabsorção óssea ↑	↑ das atividades osteoblástica e osteoclástica	Remodelamento acelerado (p.ex., osteoporose pós-menopausa)
Formação e reabsorção óssea ↓	↓ das atividades osteoblástica e osteoclástica	Remodelamento lento. (p.ex., corticoide)
Formação normal ou ↓ e reabsorção ↑	↓ relativa ou absoluta da atividade osteoblástica e ↑ da atividade osteoclástica	OP senil com hiperparatireoidismo secundário

para condutas específicas de prevenção e tratamento de osteoporose.

SINAIS E SINTOMAS/QUADRO CLÍNICO

A manifestação clínica da osteoporose é a fratura vertebral, que pode ser assintomática em até dois terços dos casos. O risco de recorrência dessa fratura, no primeiro ano, é de 19% em mulheres.⁸

A dor em geral permanece por um a dois meses. Se há dor persistente, é necessário investigar outras causas, tais como alterações degenerativas, estenose de canal medular e doenças malignas.

Devido às deformidades vertebrais resultantes, desenvolve-se hipercifose dorsal e há uma significativa aproximação entre a bacia e as costelas, provocando desconforto para deambular e dor.

O único sintoma da osteoporose é a fratura.

As fraturas vertebrais provocam deformidades na coluna e no tronco, que podem causar desconforto, dor, insuficiência respiratória e refluxo gastresofágico.

A fratura do fêmur é causa frequente de incapacidade grave permanente.

Aproximadamente 15% dos idosos morrem no primeiro ano após a fratura.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O ideal é iniciar a intervenção agindo sobre os fatores de riscos evitáveis (Quadro 126.3).

QUADRO 126.3 Fatores de risco para fratura e perda de massa óssea

Alto risco

- Envelhecimento
- Baixa altura
- Perda de altura
- Sedentarismo
- Corticosteroides
- Anticonvulsivantes
- Hiperparatireoidismo primário
- Diabetes melito tipo 1
- Anorexia nervosa
- Gastrectomia
- Anemia perniciosa
- Fratura osteoporótica prévia

Risco moderado

- Sexo feminino
- Fumante ativo
- Baixa exposição solar
- História familiar de fratura osteoporótica
- Climatério cirúrgico
- Menopausa < 45 anos de idade
- Período fértil < 30 anos
- Menarca > 15 anos de idade
- Ausência de lactação
- Ingestão de cálcio < 500 a 850 mg/dia
- Hiperparatireoidismo
- Hipertireoidismo
- Diabetes melito tipo 2
- Artrite reumatoide

Menos importantes

- Consumo de cafeína
- Consumo de chá
- Climatério
- Nuliparidade
- Diuréticos tiazídicos

Com exceção da teriparatida (PTH sintético) e a possível ação do ranelato de estrôncio sobre os osteoblastos, os medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose não repõem a massa óssea perdida. Portanto, deve-se intervir antes da perda de massa óssea, isto é, deve-se prevenir a ocorrência de osteoporose. Dieta rica em cálcio, exposição solar e exercícios devem ser regra geral para os pacientes (Quadros 126.4 e 126.5). Exercícios com carga aumentam a força muscular e podem estimular a atividade dos osteoblastos. Caminhada, ginástica aeróbica e natação melhoram a coordenação e colaboram para evitar quedas (Quadro 126.6), principalmente em idosos.

Prevenção de osteoporose

Início com o pediatra
Conhecimento dos fatores de risco
Intervenção nos fatores de risco evitáveis

Prevenção e tratamento farmacológico

A maioria dos medicamentos utilizados para prevenir e tratar osteoporose são inibidores da reabsorção óssea. São eles: os bisfosfonatos, a calcitonina, o estrogênio, os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio e o denosumabe (Quadro 126.7).

A calcitonina é um hormônio polipeptídeo de 32 aminoácidos produzido pelas células C da tireoide e tem ação fisiológica inibindo a atividade dos osteoclastos. A calcitonina de salmão é a mais utilizada, embora calcitonina humana também seja disponibilizada. A dose diária SC e IM é de 50 UI, e deve ser de 200 UI se for utilizada a apresentação nasal. No maior estudo realizado para tratamento de osteoporose, a densidade óssea aumentou 1,5%, e o número de fraturas vertebrais foi significativamente menor do que o do grupo placebo. Entretanto, não há estudos confirmando a ação da calcitonina em fraturas não vertebrais, e seu uso por longo período de tempo pode ocasionar produção de anticorpos e consequente perda de eficácia. A ação analgésica desse inibidor nas fraturas ósseas pode sugerir uso em fraturas por osteoporose recentes.

Os bisfosfonatos são análogos ao pirofosfato inorgânico e apresentam muita afinidade pelo tecido ósseo. Durante a reabsorção óssea, os osteoclastos internalizam os bisfosfonatos, os quais impedem a transmissão de sinais responsáveis pela formação da borda em escova, que é a zona reabsortiva.

QUADRO 126.4 Ações não farmacológicas

- Exercícios
- Dieta
- Cessação do tabagismo

QUADRO 126.5 Prevenção e tratamento da osteoporose

Cálcio: 800 a 1.000 mg/dia (1.200 mg após a menopausa)
Vitamina D: 800 a 1000 UI/dia

Ingestão diária de cálcio

- Leite (240 mL) = 300 mg de cálcio
- logurte (240 mL) = 400 mg de cálcio
- Queijo (28,35 g) = 200 mg de cálcio

QUADRO 126.6 Preven o de quedas

- Dormir com luz baixa
- Não levantar da cadeira e da cama rapidamente
- Não correr para atender porta e telefone
- Não usar calçados com solado de couro
- Colocar apoios e corrimão ao longo da casa
- Utilizar apoios no banheiro
- Retirar tapetes
- Exercitar-se para ter músculos fortes e manter reflexos

QUADRO 126.7 Antirreabsortivos

Calcitonina

Bisfosfonatos

- Alendronato
- Risedronato
- Ibandronato
- Zolendronato

Agonista/antagonista de estrogênio

- Raloxifeno

Os bifosfonatos são eficazes na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais e em usuários de corticoide. Atualmente, estão disponíveis o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o zoledronato (Tabela 126.3).

A absorção por via oral é de 1 a 5% da dose e torna-se mais baixa ainda quando há alimento contendo cálcio ou outros quelantes dos bisfosfonatos. A esofagite é um efeito colateral significativo. A apresentação intravenosa deve ser considerada devido à comodidade posológica ou em casos de pacientes que têm contraindicação ao uso oral. Na utilização intravenosa, pode haver parae- feitos, como mal-estar e cefaleia, que podem ser evita- dos com paracetamol, e raramente hipovitaminose D (Quadro 126.8).

A ocorrência de osteonecrose de mandíbula foi obser- vada em pacientes com câncer e que receberam altas doses de bisfosfonato intravenoso. Entretanto, essa incidência foi relatada também em alguns pacientes que receberam bisfosfonato oral para tratamento de osteoporose. Esses pacientes utilizavam bisfosfonato por mais de três anos e sofreram algum tipo de intervenção local, como extração ou implante dentário.

Estrogênio

O estrogênio equino conjugado (associado à medroxipro- gesterona para as mulheres com útero) foi prescrito para a prevenção e o tratamento de osteoporose na década de

QUADRO 126.8 Cuidados com o uso de bisfosfonatos

- Contraindicar para pacientes portadores de esofagite e refluxo gastresofágico.
- Não fazer uso concomitante de outros medicamentos.
- Tomar em jejum, logo após levantar, e beber, pelo menos, 240 mL de água.
- Permanecer sentado ou em pé por 30 a 60 minutos após a administração.
- Permanecer em jejum por 30 minutos para alendronato e risedronato e por 60 minutos para ibandronato.
- Orientar tratamento dentário antes de iniciar bisfos- fonato.

1980 e 1990. Ele é mais eficaz na prevenção de fratura vertebral do que de fêmur, e os resultados são inferiores aos dos bisfosfonatos. No estudo do Women's Health Ini- tiative,⁹ após cinco anos de terapia de reposição hormonal, houve aumento no risco de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, embolia pulmonar, trombose venosa e câncer de mama nas pacientes. No grupo em que o estrogênio foi utilizado sem a progesterona, não houve risco de câncer de mama (Quadro 126.9).

Raloxifeno

Esse composto age como agonista de estrogênio nos tecidos ósseo e cardiovascular e como antagonista no aparelho reprodutor. No estudo MORE, após três anos de tratamento, o raloxifeno na dose de 60 mg reduziu o risco de uma segunda fratura vertebral em 30% das mu- lheres na pós-menopausa e em cerca de 55% das que não tinham fratura anteriormente.¹⁰ Entretanto, o raloxifeno não reduz o risco de fraturas não vertebrais.

Estimuladores da formação óssea

- Ranelato de estrôncio
- Hormônio da paratireoide (teriparatida)

TABELA 126.3 Apresentação e doses dos bisfosfonatos

Bisfosfonato	Apresentação
Alendronato	10 mg diários
	70 mg semanais
	70 mg + 2.800 UI vitamina D
	70 mg + 5.600 UI vitamina D
Risedronato	5 mg diários
	35 mg semanais
	150 mg mensais
Ibandronato	150 mg mensais
	3 mg intravenosos trimestrais
Zoledronato	5 mg intravenosos anuais

QUADRO 126.9 Estrogênio e progesterona

Benefícios do estrogênio

- Eliminação dos fogachos
- Melhora da secura vaginal
- Tratamento da osteoporose
- Melhora dos níveis do colesterol HDL
- Reposição do turgor da pele

Riscos do estrogênio

- Aumento do risco de infarto em fumantes
- Aumento do risco de câncer de mama após 5 anos de uso, se utilizado com progesterona
- Aumento da frequência de câncer de endométrio, se administrado sem progesterona

O ranelato de estrôncio parece apresentar dupla ação no remodelamento ósseo, inibindo a reabsorção e estimulando a formação. Os resultados publicados evidenciam diminuição de fraturas vertebrais e não vertebrais após cinco anos, semelhantemente aos resultados dos bisfosfonatos. A apresentação é pó em *sachet* de 4 mg, com 2 mg do princípio ativo. Deve-se realizar a administração uma vez ao dia, à noite, 2 horas antes ou após a refeição.

A teriparatida é indicada principalmente em casos de osteoporose involucional com alto risco de fraturas. No estudo TROPOS, após 18 meses, a teriparatida diminuiu o risco de fraturas vertebrais em 65% e de não vertebrais em 53%.¹¹ Outras indicações da utilização de teriparatida são em ocorrência de osteoporose grave induzida por corticoide e em casos de homens com osteoporose primária grave.

A teriparatida deve ser administrada, no máximo, por dois anos. Após esse período, os pacientes devem iniciar um tratamento com bisfosfonato para manter a massa óssea obtida. Ela está contraindicada em estados de hipercalcemia, doença de Paget, metástases ósseas ou história de câncer de esqueleto.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A) No caso dessa paciente, os exames não favorecem os diagnósticos de hiperparatireoidismo e malignidade. A apresentação de pedículos íntegros descarta a possibilidade de metástase hematogênica.

Realiza-se, então, o diagnóstico de fraturas de corpos vertebrais causadas por osteoporose da pós-menopausa.

B) A paciente desse caso provavelmente não atingiu um pico de massa óssea adequado devido à asma e ao uso de corticoide por muitos anos. O valor normal de N-telopeptídeos sugere que não há reabsorção óssea acelerada. Desse modo, não se configura risco de evolução para osteoporose da pós-menopausa. Não há indicação absoluta de antirreabsortivo.

A paciente pode realizar dieta com 1.200 mg de cálcio ou fazer suplementação com medicação. Ela também deve ficar exposta ao sol durante 15 minutos por dia para sintetizar vitamina D3, praticar exercícios e repetir a densitometria óssea em um ano.

REFERÊNCIAS

- Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):479-85.
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. 2009;20(2):275-82.
- Zerbini CA, Latorre MR, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MG. Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(12):1429-35.
- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009;20(3):399-408.
- Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women [Internet]. Waltham: UpToDate; 2011 [atualizado em ago. 2012; capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women>. Acesso restrito.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):861-8.
- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1221-30.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Geneva: WHO; 1994.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2002;287(13):1729-38.
- Agnusdei D, Iori N. Raloxifene: results from the MORE study. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2000;1(2):127-32.
- Ebeling P. New drugs for osteoporosis. *Aust Prescr*. 2011;34(6):176-81.
- Camargo MB, Cendoroglo MS, Ramos LR, de Oliveira Latorre MR, Saraiva GL, Lage A, et al. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly caucasian elderly population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1451-60.
- Lopes JB, Pereira RMR. Classificação e fisiopatologia da osteoporose. *Rev Paulista Reumatol*. 2011;10 Supl 1:21-9.
- Manolagas SC. Pathogenesis of osteoporosis [Internet]. Waltham: UpToDate; 2011 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoporosis>. Acesso restrito.
- Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):479-85.
- Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Epidemiologia da osteoporose no Brasil. *Rev Paulista Reumatol*. 2011;10 Supl 1:9-20.

Polimialgia reumática

Cláudia Monfroni Rocha
Markus Bredemeier

CASO CLÍNICO

Um paciente do sexo masculino, 64 anos, branco, compareceu à consulta médica queixando-se de dores nos ombros, no pescoço e nos quadris e dificuldade de levantar-se da cama pela manhã. Relatou significativa rigidez no corpo, principalmente após períodos de repouso, e também dores articulares (joelhos, punhos e cotovelos). O quadro iniciou praticamente de forma súbita há três meses. No exame físico, apresentou dor à palpação de punhos, metacarpofalângicas, joelhos e dor à mobilização de ombros e quadris, mas sem edema nessas articulações. Os exames da pele, cardiopulmonar e abdominal foram normais, e não havia linfadenopatias palpáveis. Os exames complementares evidenciaram fator reumatoide (FR) e fator antinuclear (FAN) negativos, velocidade de sedimentação globular (VSG) de 86 mm/h e proteína C-reativa (PCR) de 76 mg/L.

DEFINIÇÃO

A polimialgia reumática (PMR) é uma doença inflamatória que afeta indivíduos com mais de 50 anos, cujos principais sintomas são rigidez matinal e dores na cintura escapular e/ou pélvica. Tipicamente, os pacientes apresentam níveis altos de marcadores de atividade inflamatória (VSG e/ou PCR) e FR e FAN negativos. A PMR pode estar associada à arterite de células gigantes e à vasculite de grandes vasos, que acomete predominantemente os ramos extracranianos das artérias carótidas.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

A PMR afeta quase exclusivamente indivíduos com 50 anos ou mais, ocorrendo de duas a três vezes mais em mulheres do que em homens, a maioria brancos.¹⁻³ A incidência anual da PMR varia conforme a região e a latitude. Países do Norte europeu apresentam incidência anual mais elevada da doença (113/100.000 habitantes na Noruega) (4) do que países do Sul da Europa (13/100.000 habitantes na Itália e na Espanha)^{3,4} na população com

50 anos ou mais. Em uma população americana com forte origem escandinava, a incidência de PMR foi de 52/100.000,^{1,3} e a prevalência, de aproximadamente 600/100.000 habitantes.¹ Países asiáticos apresentam taxas menores de incidência e prevalência da doença.^{2,3}

Existe uma ligação muito estreita entre PMR e arterite de células gigantes (ACG). Ambas afetam indivíduos nessa faixa etária e apresentam distribuição semelhante de gênero. A PMR ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com ACG, mas apenas 16 a 21% dos pacientes com diagnóstico primário de PMR desenvolvem ACG.^{2,3}

ETIOLOGIA

Além da associação clínica e epidemiológica entre PMR e ACG, elas também são semelhantes quanto aos aspectos etiológicos.^{1,2} Apesar de não se saber sobre as suas causas, fatores ambientais e genéticos parecem ter papel significativo. O padrão cíclico das taxas de incidência e as variações sazonais documentadas em alguns estudos sugerem a possibilidade de haver gatilhos infecciosos (principalmente virais) ou ambientais ainda não identi-

cados.^{2,3} Entre os fatores genéticos, observou-se associação de alelos do gene HLA-DRB1*04, que codificam moléculas de HLA-DR4 (molécula do complexo de histocompatibilidade principal – MHC – de classe II), com risco para desenvolver PMR e ACG.¹⁻³

PATOGÊNESE

As patogêneses da PMR e da ACG são semelhantes.^{1,2,5} Em pacientes com ACG, as células dendríticas localizadas na túnica adventícia das artérias (geralmente artérias musculares de médio calibre originadas a partir do arco da aorta) exercem um papel fundamental no início da vasculite (Fig. 127.1). Quando essas células são ativadas e apresentam antígenos para células T CD4+, estas são recrutadas, passam por expansão clonal e aumentam a secreção de citocinas. Os macrófagos também são recrutados. Entre as citocinas linfocitárias, destaca-se o interferon-gama (IFN-gama), que apresenta papel central na diferenciação e na ativação dos macrófagos. Na túnica adventícia, os macrófagos produzem interleucina-1 e interleucina-6 (IL-1 e 6, respectivamente, citocinas pró-inflamatórias), assim como, na camada média, eles produzem metaloproteínases e radicais livres. Esses mediadores inflamatórios causam fragmentação da lâmina

elástica interna, desencadeando mecanismos reparadores, como neoangiogênese de *vasa vasorum* e hiperplasia da íntima, processos regulados por fator de crescimento vascular do endotélio (VEGF) e fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), respectivamente.^{1,2,5} No exame histopatológico, observam-se inflamação transmural da parede arterial (principalmente na porção interna da camada média adjacente à lâmina elástica), granulomas contendo células macrófagicas multinucleadas e células gigantes de corpo estranho, macrófagos e linfócitos (principalmente T CD4+). A hiperplasia da camada íntima pode causar oclusão luminal.^{1,2}

Em pacientes com PMR que não apresentam evidência histológica de arterite, embora o exame microscópico das artérias seja normal, estudos imuno-histoquímicos observam aumento de atividade de citocinas relacionadas à atividade dos macrófagos (Fig. 127.2). As células dendríticas da túnica adventícia estão ativadas, e as IL-1 e 6 são identificadas na parede dos vasos.^{1,2} Entretanto, as células T CD4+ produtoras de interferon-gama (IFN-gama) não são recrutadas para o tecido vascular, e, desse modo, a inflamação arterial em casos de PMR é subclínica.^{1,2,5} Na PMR, assim como na ACG, as manifestações sistêmicas são causadas pela produção e pela liberação no plasma de IL-1 e 6 a partir dos macrófagos.^{1,2} Em relação às articulações, diversos relatos apontam a ocorrência de uma

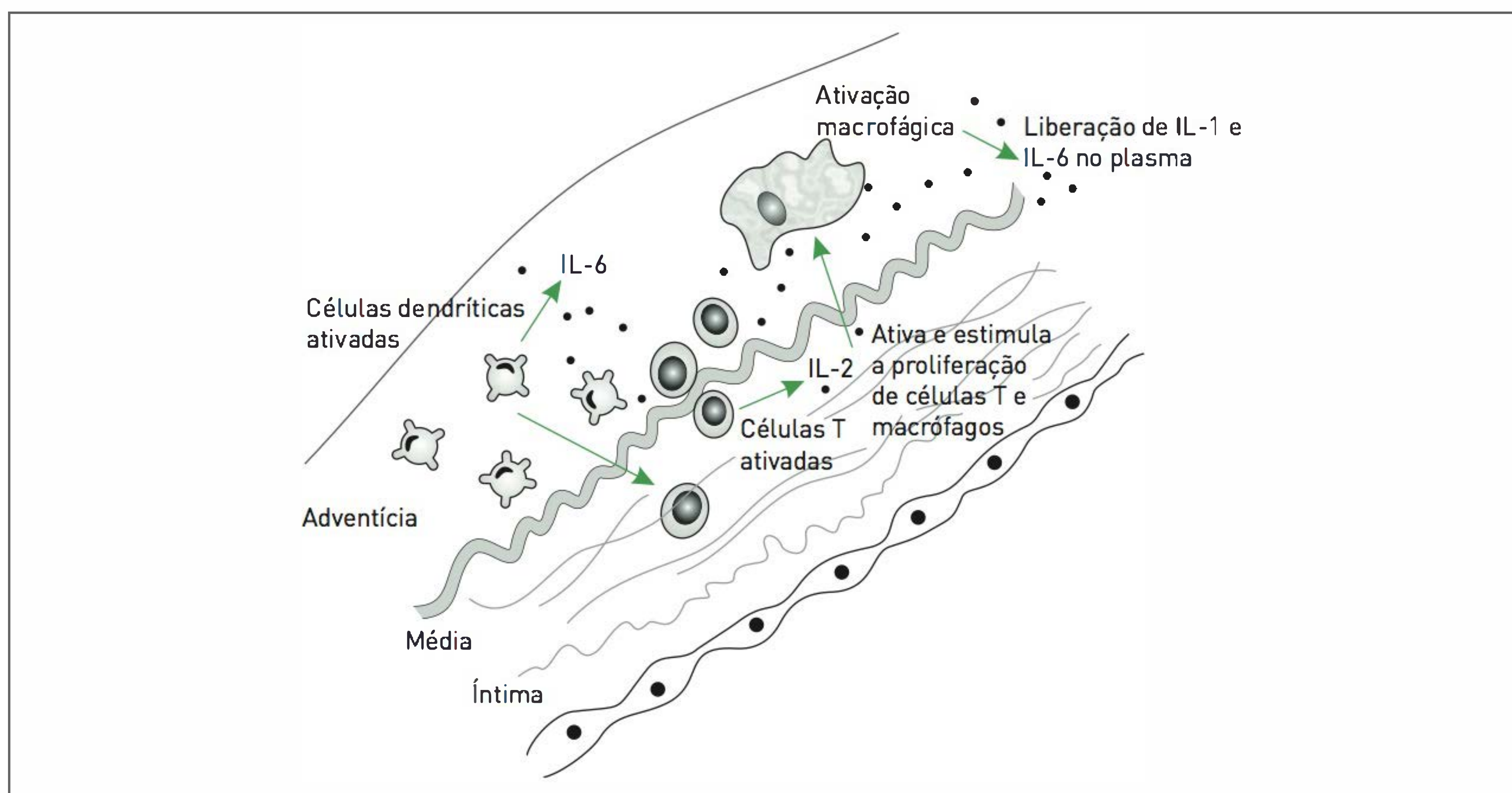


FIGURA 127.1

Patogênese da arterite de células gigantes: células dendríticas ativadas expressam receptores e liberam citocinas inflamatórias (IL-6, IL-18) que causam ativação das células T e inflamação vascular. A IL-18 estimula a liberação de IFN-gama pelas células T, o que ativa os macrófagos. Estes produzem mediadores inflamatórios e formam granulomas, desencadeando desestruturação da parede vascular e oclusão luminal.^{1,2,5}

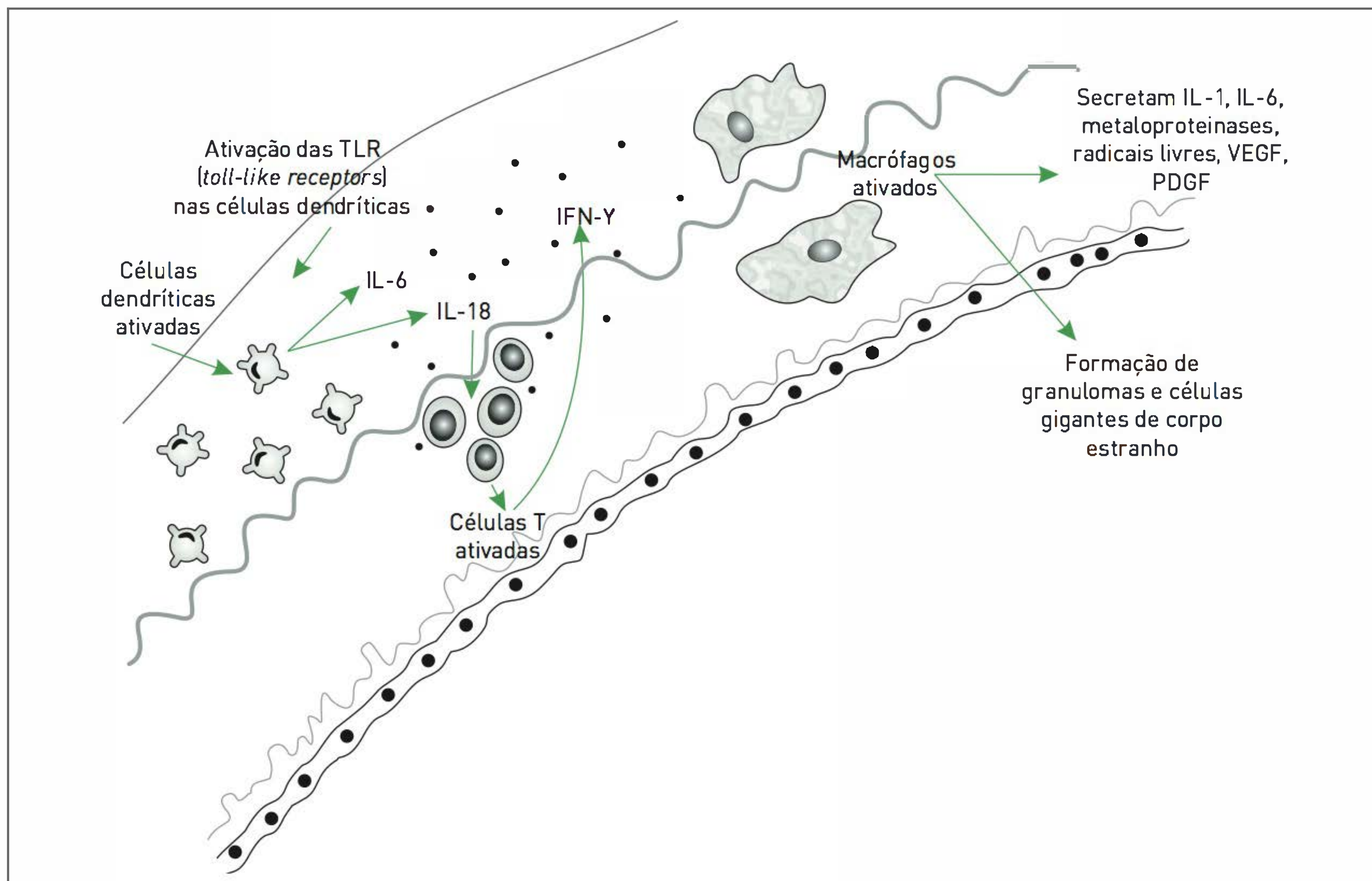


FIGURA 127.2

Patogênese da polimialgia reumática: as células T ativadas pelas células dendríticas produzem predominantemente IL-2, não havendo estímulo à produção de IFN-gama pelas células T. Sem IFN-gama para estimular fortemente o recrutamento e a diferenciação dos macrófagos, não se observa inflamação evidente na parede vascular, mas há liberação de IL-1 e IL-6 no plasma.^{1,2,5}

sinovite leve caracterizada pelo predomínio de macrófagos e células T CD4+ em ombros, articulações esternoclaviculares, joelhos e articulações sacroilíacas.^{1,2} No entanto, estudos realizados com ressonância magnética nuclear e ultrassonografia evidenciaram que os principais focos de inflamação estão localizados nas estruturas periarticulares de ombros e quadris.^{2,6}

SINAIS E SINTOMAS^{1,2}

- Rigidez matinal com duração de mais de 30 minutos, dores no pescoço e nos ombros (70 a 95%) e na cintura pélvica (50 a 70%).
- Inexistência de edema articular proximal.
- Dor que pode irradiar-se para os cotovelos e os joelhos, podendo ser unilateral inicialmente.
- Com frequência, há restrição dolorosa de movimento ativo e passivo, principalmente após períodos de repouso. A dor é mais grave quando o paciente faz movimentos que interferem no sono.

- Manifestações musculoesqueléticas distais são observadas em aproximadamente 50% dos casos: edema com cacifo nas mãos, nos punhos e no dorso dos pés; síndrome do túnel do carpo; artrite periférica não erosiva (joelhos e punhos).
- Sinais e sintomas sistêmicos, como febre baixa, depressão, anorexia e perda de peso, ocorrem em 40% dos casos. Não havendo ACG, a ocorrência de febre alta é incomum.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PMR é fortemente sugerido pelo quadro clínico.^{1,2} Três conjuntos de critérios para o diagnóstico de PMR foram propostos (um deles é apresentado no Quadro 127.1).² No entanto, critérios diagnósticos devem ser aplicados com cautela na prática clínica, pois não apresentam sensibilidade e especificidade absolutas. Resultados de exames como o de VSG maior do que 50 mm/h e/ou PCR maior ou

QUADRO 127.1 Classificação de Healey

- Dor persistente (durante, pelo menos, um mês) envolvendo duas ou mais áreas: pescoço, ombros e cintura pélvica
- Rigidez matinal de mais de 1 hora
- Rápida resposta à prednisona (dose ≤ 20 mg/dia)
- Inexistência de outras doenças que possam causar sintomas musculoesqueléticos
- Idade > 50 anos
- VSG > 40 mm/h

Estabelece-se o diagnóstico de PMR se todos os critérios forem preenchidos.

Fonte: Hellman¹ e Salvarani e colaboradores.²

igual a 10 mg/L podem indicar atividade da doença e auxiliar o diagnóstico. No entanto, até 20% dos pacientes podem apresentar níveis de VSG normais em algumas séries de casos.^{2,7} O fator reumatoide (FR) e o anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) são normalmente negativos. Diferenciar artrite reumatoide soronegativa de PMR pode ser difícil no início do quadro. A cintilografia óssea, a ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia têm sido utilizadas para identificar sinovite nas articulações proximais e nas estruturas periarticulares, podendo auxiliar o diagnóstico em algumas situações.² Bursite subacromial e bursite trocantérica (geralmente bilaterais) são observadas em mais de 90% dos pacientes com dores na cintura escapular e pélvica, respectivamente.^{2,6}

Deve-se suspeitar que haja associação de PMR com ACG nas seguintes situações clínicas: resposta parcial ao tratamento com prednisona, 20 mg/dia (em geral com níveis de VSG e PCR persistentemente elevados); ocorrência de cefaleia ou dor localizada acima do pescoço; sintomas constitucionais graves (febre, anorexia, perda de peso), claudicação de mandíbula ou língua; sintomas visuais (principalmente diplopia e amaurose); sensibilidade aumentada no couro cabeludo; nodularidade, espessamento ou ausência de pulso nas artérias temporais; claudicação e/ou déficit de pulso nos membros superiores.^{2,8} Nesses casos, deve-se considerar fortemente a realização de biópsia de artéria temporal e, em alguns casos, iniciar de forma imediata tratamento com prednisona, de 40 a 60 mg/dia.^{1,2,8} A biópsia de artéria temporal deve ser executada em até duas semanas após o início da corticoterapia.^{1,2}

O diagnóstico diferencial da PMR é apresentado no Quadro 127.2.

TRATAMENTO

Realiza-se o tratamento de pacientes com PMR primeiro com corticoides, em geral prednisona, na dose de 10 a 20 mg/dia, ou, eventualmente, 30 mg/dia.^{1,2,8,9} A resposta

QUADRO 127.2 Diagnóstico diferencial

- Sobreposição com arterite de células gigantes
- Artrite reumatoide inicial
- Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio
- Polimiosite
- Vasculites sistêmicas
- RS3PE (*remitting seronegative, symmetric synovitis with pitting edema*)
- Espondiloartropatias soronegativas de início tardio
- Doença por deposição de pirofosfato de cálcio
- Fibromialgia
- Amiloidose
- Neoplasias (tumores sólidos, mieloma múltiplo, linfoma, leucemia, mielodisplasia)
- Infecções crônicas (endocardite bacteriana, tuberculose, hepatites B e C, Aids)
- Hipotireoidismo, pan-hipopituitarismo
- Alterações do metabolismo do cálcio (hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D)
- Doença de Parkinson
- Uso de estatinas

Fonte: Hellman,¹ Salvarani e colaboradores² e Gonzales e colaboradores.⁸

deve ser observada em poucos dias. A necessidade de doses superiores a 20 mg/dia de prednisona (8) (ou, segundo outros autores, superiores a 30 mg/dia [1,2]) para controle dos sintomas em um período de sete dias sugere a possibilidade de um diagnóstico alternativo ou associação com ACG. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apresentam papel bastante limitado no tratamento da PMR e estão associados a significativos efeitos adversos, principalmente na faixa etária desses pacientes.^{1,8,9} O uso de metotrexato (MTX), oral ou injetável, parece auxiliar a reduzir mais rapidamente a dose de corticoide e o risco de recidivas (Fig. 127.3).^{2,8,9} Pouco mais da metade dos pacientes necessita do uso de corticoides por dois anos ou mais, mas, ao fim de cinco anos, aproximadamente 75% não precisa mais dessa medicação.¹⁰

Os mecanismos de ação e os efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento de pacientes com PMR constam na Tabela 127.1.

CASO CLÍNICO COMENTADO

Estabelecido o diagnóstico de PMR, inicia-se tratamento com prednisona, na dose de 20 mg/dia. Esse paciente apresenta um quadro clínico e laboratorial típico de PMR, podendo-se começar o tratamento logo após a coleta de exames. Exames como raio X de tórax, anti-HCV, anti-HBc total, anti-HIV, FAN, FR, TSH, T4 livre, calcemia, fosfatase alcalina, creatinina, creatinina-quinase (CK), exame qualitativo de urina, glicose, transaminases, hemograma, plaquetas e proteinograma auxiliam a des-

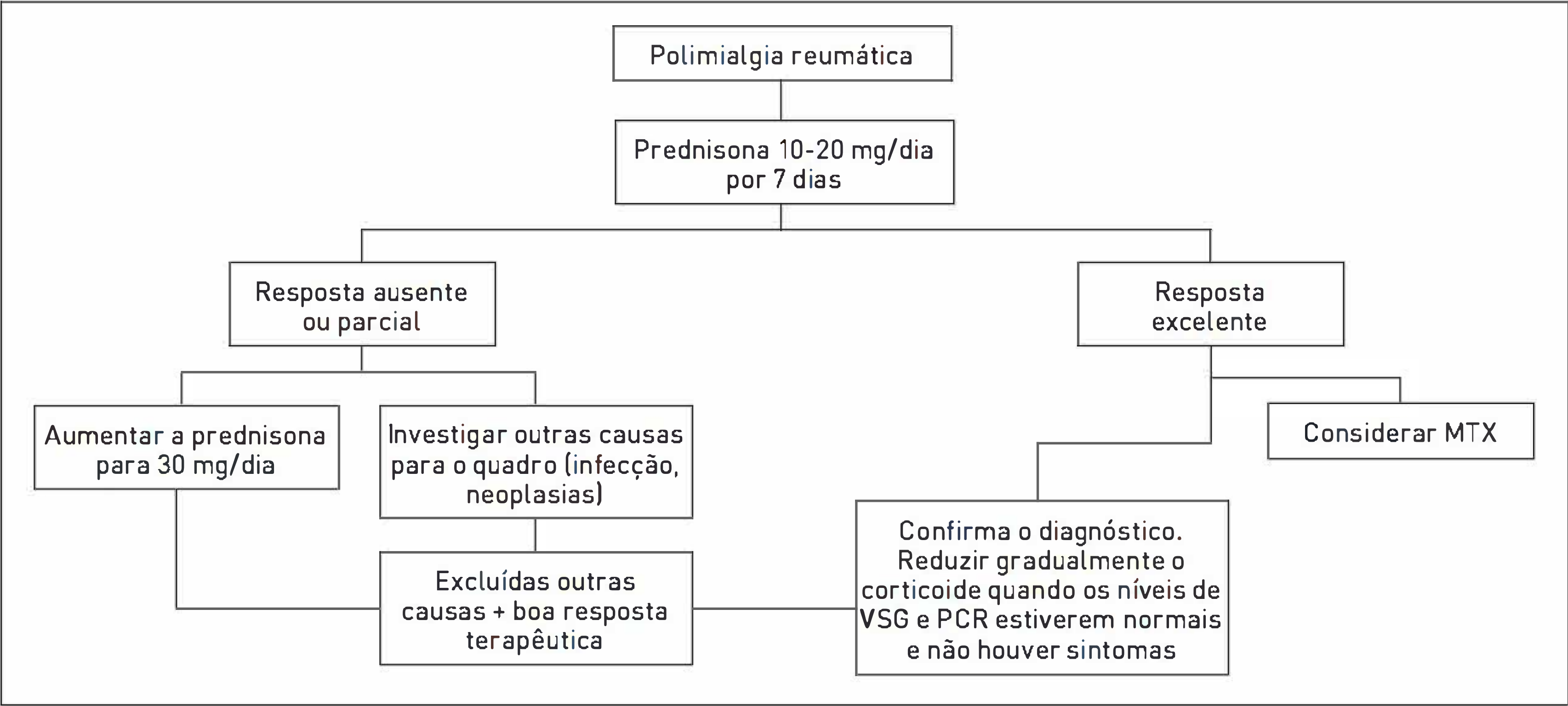


FIGURA 127.3 Algoritmo de tratamento da polimialgia reumática.

TABELA 127.1 Fármacos utilizados no tratamento de pacientes com polimialgia reumática

Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Corticoides ¹¹	Agem alterando a regulação da transcrição de vários genes. Reduzem a produção e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-alfa, IL-6, IFN-gama, entre outras). Reduzem ativação, proliferação, quimiotaxia e expressão de moléculas de adesão de células inflamatórias (principalmente linfócitos T e macrófagos). Agem na cascata do ácido araquidônico, por meio da inibição de atividade e produção da fosfolipase-A2 (reduzindo a produção de leucotrienos e prostaglandinas) e inibição da produção da COX-2 (reduzindo a produção de prostaglandinas).	Osteoporose, osteonecrose, aumento do apetite, obesidade, diabetes, esteatose hepática, aumento do risco de doença péptica em usuários de AINEs, pancreatite, imunodepressão, hipertensão, retenção de líquido, distúrbios hidreletrolíticos, aterosclerose, catarata, glaucoma, hirsutismo, face cushingoide, estrias na pele, fragilidade capilar, atrofia e redução da capacidade de cicatrização cutânea, alterações no humor, insônia, psicose, miopatia, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (risco de insuficiência suprarrenal aguda na retirada abrupta), supressão de hormônios gonadais.
Metotrexato (MTX) ¹²	Antimetabólito análogo do ácido fólico. Nas células, é convertido em poliglutamato-MTX, o qual apresenta efeitos inibitórios sobre a enzima que metaboliza a adenosina (aminoimidazol-carboxamida ribonucleotídeo transformilase), inibe a ação da enzima que produz pirimidinas (timidilato sintetase) e a di-hidrofolato redutase, que catalisa reações de transmetilação essenciais ao funcionamento celular. Portanto, causa aumento dos níveis teciduais de adenosina, que apresentam potente ação anti-inflamatória e inibitória de atividade e produção de citocinas por monócitos, macrófagos e linfócitos (IL-1, TNF-alfa, IL-6, IL-2, entre outros). Também interfere na síntese e na reparação do DNA e proliferação de células inflamatórias.	Dispepsia, náusea, anorexia, estomatite, elevação de transaminases hepáticas, hepatite medicamentosa, cirrose hepática, anemia, leucopenia, trombocitopenia, infecções, pneumonite por hipersensibilidade, efeitos teratogênicos, abortamento, aumento da toxicidade hepática do álcool.

cartar outros possíveis diagnósticos e realizar as decisões terapêuticas. A observação de uma resposta rápida (em horas ou poucos dias) e considerável ao uso de prednisona

ou corticoides injetáveis é importante para confirmar o diagnóstico de PMR, tornando exames adicionais, além dos citados anteriormente, em geral desnecessários. Na

PMR, não há aumento da frequência de neoplasias com relação à população em geral.

Para o paciente sob observação, o uso de prednisona, na dose de 20 mg/dia, não produz resultados satisfatórios, sendo necessário aumentar a dose para 30 mg/dia. Em casos como esse, em que há resposta insatisfatória ao corticoide ou ocorrência de febre ou sinais e sintomas atípicos, deve-se proceder a uma investigação a fim de excluir neoplasias, infecções ocultas ou ACG concomitante. Assim, o paciente é submetido a hemoculturas, urocultura, ecocardiografia, tomografia computadorizada de tórax e abdome, reação de Mantoux, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, avaliação da próstata e ultrassonografia Doppler colorido das artérias temporais. Não são observadas evidências de anormalidades significativas nesses exames. O paciente apresenta melhora clínica e laboratorial com o aumento da dose de prednisona (30 mg/dia), e, como não há sintomas e sinais sugestivos de ACG, considera-se desnecessária a realização de biópsia de artéria temporal. Inicia-se tratamento com metotrexato para que a dose de prednisona possa ser reduzida mais rapidamente. Também realiza-se reposição de cálcio e vitamina D para profilaxia de osteoporose.

REFERÊNCIAS

1. Hellmann DB. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and tarteritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's text book of rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
2. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372(9634):234-45.
3. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1454-61.
4. Cimmino MA, Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18 (4 Suppl 20):S9-11.
5. Weyand CM, Ma-Krupa W, Goronzy JJ. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmun Rev*. 2004;3(1):46-53.
6. Macchioni P, Catanoso MG, Pipitone N, Boiardi L, Salvarani C. Longitudinal examination with shoulder ultrasound of patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1566-9.
7. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(1):17-24.
8. Gonzalez-Gay MA, Agudo M, Martinez-Dubois C, Pompei O, Blanco R. Medical management of polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1077-87.
9. Hernández-Rodríguez J, Cid MC, López-Soto A, Espigol-Frigolé G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatic: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2009;169(20):1839-50.
10. Mackie SL, Hensor EM, Haugeberg G, Bhakta B, Pease CT. Can the prognosis of polymyalgia rheumatica be predicted at disease onset? Results from a 5-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):716-22.
11. Jacobs JW, Bijlsma JW. Glucocorticoid therapy. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's text-book of rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 863-81.
12. Cannella AC, O'Dell JR. Methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, and combination therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 883-907.

Dermatopolimiosite

Marcus Franck

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 40 anos, branca refere que há 3 meses apareceram manchas avermelhadas nas pálpebras e no dorso das mãos que apresentaram melhora discreta com o uso tópico de corticoide. Nos últimos 20 dias começou a apresentar dificuldade de elevar os braços para pentear os cabelos e escovar os dentes. Também notou que não conseguia subir os dois lances de escada de sua casa e passou a precisar de ajuda para levantar da cama e de cadeiras.

Ao exame apresentava lesões eritemato-violáceas nas pálpebras e sobre as articulações metacarpofalangianas e interfalangianas. A força muscular encontrava-se nitidamente diminuída, sendo de grau dois em cintura escapular e de três em cintura pélvica. Nos exames realizados verificaram-se os seguintes resultados: hemograma e plaquetas normais, velocidade de sedimentação globular (VSG) de 82 mm/h, creatinoquinase de (CK) 3.420 U/L, aspartato aminotransferase (AST) de 220 U/L, alanino aminotransferase (ALT) de 110 UI/L, eletroneuromiografia (ENMG) com potenciais polifásicos de baixa amplitude, pequenos e de curta duração.

DEFINIÇÃO

A dermatopolimiosite (DPM) é uma doença inflamatória crônica da musculatura estriada (miosite) que apresenta achados cutâneos característicos (dermatomiosite) e diversas complicações sistêmicas.

■ Classificação

A DPM está classificada no espectro das seis miopatias inflamatórias idiopáticas (MII): polimiosite (PM), dermatomiosite (DM), dermatomiosite juvenil, miosite associada a outra doença do colágeno, miosite associada a neoplasias, miosite por corpúsculo de inclusão.

EPIDEMIOLOGIA

As miopatias inflamatórias são doenças relativamente raras. A prevalência é de cerca de 1/100.000 habitantes. Estima-se que a incidência de DPM varie de 2 a 10/1.000.000 pessoas por ano em diversos centros. Essa

taxa provavelmente está subestimada, pois vários estudos consideraram apenas o diagnóstico realizado em pacientes hospitalizados.

Observou-se que a incidência de DPM está crescendo nos últimos anos, e acredita-se que isso tenha ocorrido, na verdade, devido a um maior reconhecimento da doença pela comunidade médica. Essa doença pode ocorrer em indivíduos de qualquer idade, porém apresenta dois picos de incidência: dos 10 aos 15 e dos 40 aos 50 anos. Quando a DPM está associada a neoplasias, em geral se manifesta inicialmente em pessoa com idade mais avançada. A relação de ocorrência entre mulheres e homens é de 2,5:1; entretanto, quando associada a neoplasias, é de 1:1. A relação entre indivíduos de cor negra e branca é de 3 a 4:1.

SINAIS E SINTOMAS

Os sintomas dessa condição podem ser leves e inespecíficos. A fraqueza muscular proximal é um dos sintomas mais característicos.

Observam-se também as manifestações apresentadas a seguir:

- Mialgias
- Rigidez
- Atrofia muscular
- Edema
- Disfagia
- Fadiga
- Perda de peso
- Febre
- *Rash*
- Fenômeno de Raynaud
- Prurido
- Livedo reticular
- Poliartrite

PATOGÊNESE

O mecanismo fisiopatológico da DM caracteriza-se por uma vasculopatia com depósitos de imunocomplexos, enquanto o da PM, por lesão muscular mediada por células T. Além disso, a DM apresenta achados cutâneos característicos e associação com neoplasias. A variação de autoanticorpos existentes e os achados clínicos determinam o curso e a gravidade da doença. A fraqueza muscular ocorre não só por perda e fibrose de fibras musculares, mas também por anormalidades no processo de contração. Também existem hipóteses de que as miopatias inflamatórias estejam associadas a distúrbios no metabolismo energético (ATP) das fibras musculares.

Existem evidências de que essas doenças são imunomediadas. Em casos de PM, as alterações ocorrem devido à citotoxicidade mediada por células antígeno-específicas. As fibras musculares não necróticas são invadidas por linfócitos T CD8+, havendo predomínio de células citotóxicas. Os linfócitos B e as células *natural killer* não apresentam papel significativo na PM.

Os linfócitos T CD8+ apresentam ação citotóxica contra antígeno por meio do reconhecimento de molécula HLA (do inglês *human leukocyte antigen*) classe I no alvo e existem em maior quantidade na fibra muscular na PM. O linfócito T CD8+ liga-se à fibra muscular pelas moléculas de adesão (ICAM-1). Esses linfócitos são oligoclonais, o que sugere que o processo de citotoxicidade seja mediado por antígenos específicos. Cerca de 10% dos linfócitos carregam o antígeno nuclear KI-67, indicando que uma parte dessas células prolifera-se *in situ*. À micros-

copia eletrônica, as células CD8+ estão aderidas às fibras musculares, de forma a enviar projeções para membranas intactas, indicando que essas células ligam-se a antígenos específicos no sarcolema. Não se sabe com certeza qual é o mecanismo que causa morte celular. As hipóteses incluem lise osmótica como resultado de poros criados na membrana por perforinas. A indução de apoptose do miócito via Fas não foi confirmada.^{1,2} Em relação ao gatilho viral, os antígenos virais não foram identificados dentro de fibras musculares, apenas ocasionalmente em macrófagos do endomísio.³

Em pacientes com DM, ocorre infiltrado por linfócitos CD4+ e células B, localizado predominantemente na região perivascular. As moléculas de HLA classe II apresentam-se na fibra muscular. A hipótese é de que os antígenos conduzam os linfócitos CD4, os quais induzem os linfócitos B a produzirem anticorpos e, juntamente com o complemento, causarem dano vascular.

A lesão capilar é a primeira manifestação que ocorre em pacientes com DM e desencadeia atrofia perivascular. Os vasos expressam moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1), nas quais aderem as células inflamatórias, imunoglobulinas e complexo de ataque à membrana do complemento (C5 a C9). Após alterações mediadas por complemento, há edema da célula endotelial, seguido de vacuolização e necrose dos capilares, inflamação perivascular com isquemia e dano da fibra muscular.

A melhora clínica e funcional desses pacientes está associada ao desaparecimento das células T e à diminuição da expressão de IL-1-alfa, ICAM-1, VCAM-1, antígeno associado à função dos leucócitos-1 (LFA-1) nos vasos e HLA classe I nas fibras musculares.

QUADRO CLÍNICO

A apresentação mais comum é a fraqueza muscular proximal (cinturas escapular e pélvica) e simétrica de início insidioso, havendo elevação dos níveis de enzimas musculares, creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase. Também pode haver maior número de enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH). Juntamente com a fraqueza, podem ocorrer mialgias, rigidez e, de forma eventual, atrofia e fibrose. Em 5% dos casos, pode apresentar-se como edema de extremidades, com cacifo, rouquidão ou disfagia. As lesões cutâneas podem também ser a única manifestação inicial da DPM ou permanecer como o único achado – quando isso ocorre por mais de dois anos, chama-se de dermatomiosite amiopática.

Cerca de 30% dos pacientes com DPM apresentam a síndrome antissintetase, de maneira completa ou não, que se caracteriza por manifestação inicial abrupta, febre, artrite, fenômeno de Raynaud, “mãos de mecânico”, doença intersticial pulmonar e constatação de anticorpo anti-Jo1, que é altamente específico para essa condição.

Sintomas constitucionais, como fadiga, perda de peso e febre, são frequentes. Quanto ao comprometimento muscular, tende a iniciar e ser maior na cintura pélvica. A disfagia proximal, por comprometimento esofágico, ocorre geralmente em casos de doença avançada e é um sinal de prognóstico ruim. Há envolvimento da musculatura do pescoço em cerca de 50% dos casos.

A fraqueza dos músculos da faringe pode causar disfonia e dificuldade para engolir, que podem apresentar piora com a ocorrência de pneumonia aspirativa. O acometimento da musculatura respiratória é grave, dificultando a tosse e comprometendo a recuperação em casos de infecção pulmonar. A musculatura facial e ocular muito raramente é afetada.

As manifestações cutâneas típicas da DM são o *rash* em heliótopo (*rash* eritematovioláceo peripalpebral), as pápulas de Gottron (*rash* eritematodescamativo sobre as superfícies articulares extensoras), as “mãos de mecânico” (ressecamento ou fissura na superfície lateral e palmar dos dedos), o “sinal da manicure” (hipertrofia e hemorragia cuticular, com áreas de infarto e eritema periungueal), o “sinal do xale” (fotossensibilidade em V no dorso). Também são observados fenômeno de Raynaud, eritrodermia, prurido, paniculite, eritema multiforme, fotossensibilidade e calcinose. A vasculite cutânea pode ocorrer com livedo reticular, infarto digital e petéquias com centro claro.

O quadro articular é menos comum; quando ocorre, é do tipo artrite reumatoide-*like* (poliartrite simétrica). Há doença intersticial pulmonar em 10% dos casos, está fortemente associada à síndrome antissintetase e sempre deve ser pesquisada devido à sua gravidade. Pneumomediastino e hemorragia alveolar também podem ocorrer. Outros órgãos são menos comumente afetados, podendo haver: miocardite (muitas vezes restrita ao eletrocardiograma), manifestações gastrintestinais, necrose tubular aguda, retinopatia e leucoencefalopatia multifocal progressiva.

■ Associação com neoplasias

Existem evidências da associação da DPM com neoplasias. Esse risco, embora já tenha sido relatado em casos de PM, é praticamente exclusivo da DM, em que o risco de neoplasias é de cinco a seis vezes maior na população em geral. O início da neoplasia pode preceder, ocorrer simultaneamente ou após o diagnóstico da DM – geralmente esse intervalo é de cerca de dois anos. Além disso, a DM pode ter início em uma recidiva tumoral, assim como pode haver uma recidiva na DM quando um câncer está subjacente.

Os pacientes de maior risco são os que evidenciam manifestação inicial da miopatia após os 65 anos, velocidade de hemossedimentação maior do que 35 mm/h, necrose epidérmica e vasculite leucocitoclástica. Já os que apresentam positividade para autoanticorpos específicos ou miosite associada (anti-Jo1, anti-U1RNP, anti-U3RNP, anti-PM-Scl) têm menos risco de desenvolver neoplasia.

As neoplasias mais comuns são aquelas que ocorrem devido à idade e à história do indivíduo. Sugere-se que os pacientes com maior risco de desenvolver câncer investiguem essas neoplasias. As recomendações de solicitação de exames são bastante variáveis, mas geralmente incluem exames laboratoriais de rotina, VSG, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, revisão ginecológica, mamografia, colonoscopia e, conforme alguns autores, marcadores tumorais, como CA-125, CA-19-9 e CEA. Os exames devem ser realizados anualmente nos primeiros três anos da doença, pois, após esse período, não parece existir significativo aumento na incidência de neoplasias em relação à população geral.

DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos mais utilizados em estudos clínicos são os de Bohan e Peter,⁴ que consideram como polimiosite definida presença de todos critérios de 1 a 4. A doença é provável se houver 3 critérios quaisquer de 1 a 4 e possível se houver 2 critérios quaisquer de 1 a 4. Estabelece-se o diagnóstico de dermatomiosite definida se houver o critério 5 mais quaisquer 3 de 1 a 4. A doença é provável se houver critério 5 mais quaisquer 2 de 1 a 4 e possível se houver o 5 mais algum critério de 1 a 4.

Os critérios de Bohan e Peter,⁴ para o diagnóstico de PM e DM são os seguintes:

- Fraqueza muscular proximal simétrica
- Biópsia muscular com evidência de miosite
- Elevação sérica de enzimas musculares
- EMG com padrão característico
- *Rash* típico da dermatomiosite

Esses critérios apresentam em média sensibilidade de 70% e especificidade de 93%.

A enzima muscular que está melhor correlacionada com a atividade da doença é a CPK (95% de sensibilidade), seguida da aldolase (80% sensibilidade). A eletromiografia (EMG) é bastante sensível e pouco específica, apenas 10% dos pacientes com miosite ativa evidenciam EMG normal. Os achados verificados nesse procedimento são aumento da atividade insercional, fibrilações e ondas agudas positivas, descargas de alta frequência espontâneas e anormais, potenciais polifásicos de unidade motora de baixa amplitude e curta duração. Além disso, a EMG é utilizada para a biópsia muscular, que deve ser aberta, realizada no quadríceps ou deltoide, evitando áreas de atrofia ou testadas recentemente na EMG.

Na histologia, não são verificados achados patognômicos. Os achados mais frequentes são necrose, degeneração e regeneração de fibras musculares. Em casos de PM, o infiltrado de células mononucleares é predominantemente focal e endomisial, e, em alguns casos, linfócitos T8+ citotóxicos e macrófagos são encontrados ao redor de fibras não necróticas. Não se observa invasão de linfócitos T na fibra muscular em pacientes com DM, mas sim uma distribuição de células inflamatórias, composta basicamente por linfócitos B e T4+, na região perivascular.

A atrofia de fibras na periferia dos fascículos musculares ocorre na DM, mas não na PM. A ressonância magnética nuclear tem sido utilizada principalmente para orientar o local da biópsia e para avaliar atividade da doença. Evidencia aumento de sinal em T2 nas áreas afetadas. A pesquisa de autoanticorpos apresenta positividade para o FAN em 80% dos casos.

A positividade para anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm e anti-RNP sugere que a miosite está associada a outras doenças do tecido conectivo, como lúpus ou escleroderma. Há autoanticorpos específicos para miosites em aproximadamente 30% dos pacientes com DPM. Entre eles, o mais comum é o anti-Jo1, associado à síndrome antissintetase, o anti-Mi2, à DM de início agudo e ao “sinal do xale”, e o anti-SRP, existente somente na PM e associado à doença agressiva e de difícil controle.

■ Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial das miopatias inflamatórias idiopáticas, deve-se descartar a possibilidade de ocorrência de enfermidades neurológicas, metabólicas, genéticas, endócrinas, infecciosas, outras doenças autoimunes e even-

tos adversos de medicamentos. Primeiramente, a queixa de fraqueza deve ser diferenciada de fadiga. A fraqueza das MIIs é proximal e simétrica, tendo-se como exceção, nesse grupo, a miosite por corpúsculo de inclusão, que causa fraqueza distal e assimétrica.

Outra etapa é determinar se o evento é de origem miopática ou neuropática. Nessa última, o envolvimento pode ser distal, assimétrico, unilateral, e os reflexos podem estar alterados. A miastenia grave e a síndrome de Eaton-Lambert, por exemplo, causam fraqueza muscular proximal, porém não há elevação de CPK, e afetam a musculatura extraocular e bulbar, o que é raríssimo na DPM. Outra causa de fraqueza muscular em adultos é a toxicidade por drogas (p. ex., estatinas, tiazídicos, zidovudina, corticoides, colchicina, hidroxicloroquina). O hiper e o hipotireoidismo também precisam ser investigados, este, inclusive, elevando CPK.

As miopatias metabólicas podem ser herdadas, adquiridas ou, ainda, secundárias a doenças da tireoide, da suprarrenal e distúrbios eletrolíticos. A doença por armazenamento do glicogênio e a deficiência de carnitina causam fraqueza proximal, aumento de CPK e EMG com achados miopáticos, o que torna difícil a diferenciação com PM. Nesses casos, a realização de imuno-histoquímica é útil.

Também é importante salientar que, ocasionalmente, observam-se níveis elevados de CPK em pessoas assintomáticas, mesmo sem história de trauma muscular recente que justifique o achado. Além disso, homens negros apresentam níveis basais de CPK mais altos em relação aos brancos.

TRATAMENTO

Os seguintes achados estão associados a resultados insatisfatórios no tratamento:

- Início do tratamento tardio (após seis meses do início dos sintomas)
- Disfagia
- Fraqueza da musculatura respiratória
- Doença pulmonar intersticial
- Associação com neoplasias
- Envolvimento cardíaco
- Portadores de anti-Jo-1 e anti-SRP

Existem poucos estudos controlados para o tratamento das miopatias inflamatórias, o que o torna bastante empírico. Devido aos diversos diagnósticos diferenciais, é importante estar seguro de que se trata de uma doença

inflamatória do músculo. Antes do tratamento, devem ser realizadas avaliações clínica e laboratorial para posterior comparação dos parâmetros. Recomendam-se também avaliações pulmonar (função e imagem) e da deglutição.

Repouso e atividades motoras passivas estão indicados nos períodos de grave atividade inflamatória. Após esse período, recomenda-se um programa de exercícios para recuperação muscular.

Pode-se utilizar colar cervical flexível quando ocorre fraqueza da musculatura dessa região.

O uso de glicocorticoides é o tratamento de primeira linha para esses pacientes, utilizando-se doses iniciais entre 1 a 2 mg/kg dia, em dose única ou dividida. Também podem ser administrados sob forma de pulsos intravenosos de metilprednisolona. A dose pode ser de até 1.000 mg, diluída em solução glicosada a 5%, durante 2 a 4 horas, uma vez ao dia, por três dias. Os pacientes, em casos muito graves, podem realizar esse tratamento por até cinco dias. Deve-se manter a dose da prednisona elevada até que haja melhora da força e dos níveis de creatinoquinase (CK), o que pode durar de quatro a oito semanas.

Diminuição dos níveis de CK pode ocorrer sem que haja melhora objetiva da força, entretanto, com o tempo, podem continuar superiores aos normais, mesmo com normalização da força, provavelmente devido a alterações que permanecem na membrana celular.

Na medida em que há melhora de força e dos níveis de CK, deve-se reduzir a dose de prednisona lentamente (10 mg por mês). Se os sintomas se manifestarem novamente, deve-se voltar à dose anterior; nesses casos, até a biópsia muscular apresenta pouco valor no diagnóstico diferencial. Pode-se realizar aumento com altas doses de corticoide ou rápida redução como teste terapêutico, na tentativa de identificar por que houve a piora.

Em cerca de 90% dos pacientes, há algum grau de melhora, e 50% a 75% deles apresentam completa remissão com o tratamento.³

Se houver falha terapêutica ou melhora incompleta, ou para que se possa reduzir mais rápido a dose de corticoide, pode-se associar o uso de metotrexato (MTX) ou azatioprina. O MTX pode ser utilizado em doses únicas semanais, via oral ou subcutânea, de até 25 mg. Deve-se atentar para a função hepática e pulmonar devido à toxicidade da medicação. Recomenda-se o uso de ácido fólico, de 5 a 10 mg, a fim

de diminuir esses paraefeitos. Pode-se administrar a azatioprina de 2 a 3 mg/kg/dia, com dose máxima diária de 200 mg. Em pacientes mais refratários ao tratamento, pode-se associar MTX e azatioprina.

Pode-se utilizar a hidroxicloroquina para as lesões cutâneas da DM. A ciclofosfamida associada à prednisona apresentou eficácia no tratamento de crianças e de alguns adultos, porém não foi efetiva na pneumonite intersticial. Alguns relatos citam o uso de clorambucil, 6-mercaptopurina e micofenolato mofetil. A ciclosporina também pode ser administrada em doses de até 7,5 mg/kg/dia em crianças ou adultos não responsivos. Essas medicações proporcionam alguma melhora, mas não existem evidências concretas quanto ao seu benefício.

O uso intravenoso de imunoglobulina, na dose de 1 a 2 g/kg/mês, pode evidenciar benefícios, principalmente em casos de DM. Apresenta poucos paraefeitos, mas o seu custo é muito alto.

A utilização desses imunossupressores nem sempre possibilita a inibição dos gatilhos para a contínua produção de citocinas pelo músculo, e a relação entre esses mediadores e a degeneração sugere que a supressão da inflamação endomisial pode ser benéfica no processo de degeneração, resultando em estabilidade clínica temporária. Com base nisso, o alentuzumabe, um anticorpo monoclonal depletor de células T, foi utilizado em pacientes com miosite por corpo de inclusão, em um pequeno estudo não controlado, e evidenciou que a depleção de células T no músculo pode estabilizar a doença por um período de seis meses. Existem poucas publicações que abordam o uso dessa medicação em casos de PM. Rituximabe e tacrolimus também podem ser usados, apresentando alguma resposta. Os agentes anti-TNF não mostraram benefício.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresenta 3 dos 4 critérios originalmente apresentados por Bohan e Peter (1975): fraqueza muscular proximal; elevação de CK; alteração miopática na ENMG e rash típico nas pálpebras (heliótropo) e nas mãos (pápulas de Gottron). Estes achados permitem estabelecer o diagnóstico de dermatomiosite que pode ser uma manifestação paraneoplásica. Portanto, câncer ginecológico, gastrintestinal e pulmonar entre outras neoplasias sólidas devem ser investigados. O tratamento visa à melhora clínica e redução das enzimas musculares. Para isso são prescritos corticosteroides, imunossupressores e gamaglobulina, de acordo com cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Dalakas MC. Review: an update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(3):226-42.
2. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(5):457-62.
3. Dalakas MC. Therapeutic advances and future prospects in immune-mediated inflammatory myopathies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008;1(3):157-66.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-7.

LEITURAS RECOMENDADAS

- Greenberg SA. Inflammatory myopathies: evaluation and management. *Semin Neurol*. 2008;28(2):241-9.
- Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(2):143-58.
- Lundberg IE. Etiology and pathogenesis of inflammatory muscle disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME,

Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008. p. 1449-60.

Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of adult dermatomyositis and polymyositis [Internet]. Waltham: UpToDate; 2010 [capturado em 15 set. 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adult-dermatomyositis-and-polymyositis>. Acesso restrito.

Oddis CV, Medsger TA. Clinical features, classification and epidemiology of inflammatory muscle disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008. p. 1433-48.

Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8(3):196-203.

Thompson B, Corris P, Miller JA, Cooper RG, Halsey JP, Isaacs JD. Alemtuzumab (Campath-1H) for treatment of refractory polymyositis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2080-2.

Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):392-9.

Wortmann RL. Inflammatory diseases of muscle and other myopathies. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1309-35.

Síndrome de Sjögren

Maria Mercedes Picarelli

CASO CLÍNICO

Uma paciente do sexo feminino, 52 anos, branca, comparece ao consultório encaminhada pelo oftalmologista por ceratoconjuntivite *sicca*. Apresenta, há cerca de um ano, sensação de areia nos olhos, prurido, fadiga ocular, acúmulo de secreção espessa no canto dos olhos, especialmente pela manhã. Nota também que sua boca está seca, havendo necessidade de aumento da ingestão de líquidos, principalmente com alimentos secos, rouquidão e surgimento de cáries. Há fadiga significativa, artralgias e mialgias. Relata dois episódios de parotidite bilateral e simétrica, ocorrendo concomitantemente febre. Refere diagnóstico prévio de tireoidite de Hashimoto. No exame físico, verifica-se que a paciente está em bom estado geral, evidenciando pouca saliva ao realizar inspeção oral, parótidas palpáveis e indolores. Sua pele está seca. Não apresenta sinovite. A partir do hemograma, observam-se anemia leve normocítica e normocrômica, velocidade de sedimentação globular (VSG) de 44 mm/h, hipergamaglobulinemia de 1,98 g/dL, fator antinuclear (FAN) de 1:320 nuclear pontilhado fino denso e complementos normais. A pesquisa de anticorpos específicos evidenciou anticorpo anti-SSa e anti-SSb de 1:100.

DEFINIÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença crônica, inflamatória, autoimune e que apresenta progressão lenta, caracterizada por infiltração linfocitária, principalmente em glândulas de secreção exócrina, mas que pode afetar qualquer órgão. Os sintomas mais comuns são xerostomia, ceratoconjuntivite *sicca* (irritação crônica do epitélio conjuntival bulbar e corneano), aumento de glândulas parótidas, fadiga, dores articulares e envolvimento sistêmico, que inclui manifestações pulmonares, renais, vasculares, hepáticas e hematológicas.^{1,2}

■ Classificação

A SS pode ser classificada em **primária**, quando é um achado isolado, sem estar associada a outras doenças do tecido conectivo, ou pode ser **secundária**, quando, ao contrário, está associada a outros quadros, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistê-

mica progressiva, polimiosite/dermatomiosite ou vasculites, grupo que representa 60% dos pacientes com SS.^{1,2}

PATOGÊNESE

O modelo fisiopatológico atualmente mais aceito para o surgimento da SS é o de que, em indivíduos geneticamente predispostos, vários fatores ambientais, como infecções virais, desencadeiam a ativação de células epiteliais e uma resposta inflamatória prolongada com características de autoimunidade sistêmica.³ A seguir, são apresentados os principais sítios de disfunção, provavelmente associados ao surgimento da SS, considerando as evidências mais recentes.

Imunidade inata. Modelos animais mostraram que a ativação de receptores *toll-like* 3 (TLR3), associada à ativação do interferon tipo 1, causou um rápido início de hipossalivação, reversível e sem inflamação, sugerindo

que a disfunção glandular pode preceder a autoimunidade ou representar um processo à parte na SS. Outros achados apoiam a importância da imunidade inata, criando um microambiente **pró-inflamatório** no órgão-alvo **antes** do início da doença com o acúmulo de substâncias, como caspases e interleucinas.³

Fatores exógenos. A forte predominância de ocorrência da doença em pacientes do sexo feminino sugere uma influência de fatores hormonais no surgimento do quadro (1). Sabe-se que os estrogênios apresentam uma ação que contribui com a autoimunidade e que os androgênios têm uma ação protetora. Como o pico de início do quadro ocorre em indivíduos na faixa etária da menopausa, sugeriu-se que o aumento do risco se deve a uma alteração na relação entre estrogênio e androgênio. Estudos evidenciam que as concentrações de deidroepiandrosterona sulfato são 40 a 50% menores na SS comparados com controles pareados por sexo e idade. Essa redução resulta em uma menor expressão de proteínas na saliva (o que altera sua qualidade), mecanismo que explica a disfunção glandular mesmo não havendo inflamação. Mulheres são, de modo particular, suscetíveis à deficiência local de androgênios, uma vez que são totalmente dependentes da conversão local de DHEA, diferentemente dos homens que usam os hormônios sistêmicos.³

Anormalidades do sistema imune. Os pacientes com SS apresentam uma expressão aumentada de genes regulados pelo interferon (IFN) em glândulas salivares e nas células dendríticas plasmocitoides (CDP), identificadas como a principal fonte de IFN-alfa. Há também um aumento dos níveis do marcador de ativação CD 40, que se correlaciona com a expressão de genes selecionados regulados pelo IFN. Essa expressão aumentada parece correlacionar-se com a existência dos anticorpos anti-SSa e anti-SSb. Uma das citocinas reguladas pelo IFN-alfa é a BAFF (família de ativadores de célula B do fator de necrose tumoral), que promove a sobrevivência da célula B. Níveis elevados de BAFF foram observados em pacientes com SS, na saliva, no soro e nas glândulas salivares. Já o receptor para BAFF parece ter sua expressão reduzida nas células B e T e parece estar associado a envolvimento extraglandular mais frequente.³

Sistema nervoso autônomo. A ocorrência de anormalidades do sistema nervoso autônomo (SNA) é comum na SS.¹ Xerostomia e xeroftalmia, sinais cardinais da SS, são características de disfunção colinérgica parassimpática do SNA. A xerose é resultado da disfunção do SNA simpático, assim como da diminuição de sudorese. A fadiga, outra manifestação típica da clínica na SS, também é associada à disfunção do SNA. Essas disfunções ocorrem com uma prevalência de 90%. Difi-

culdades subjetivas de deglutição são muito comuns e, associadas a retardo no esvaziamento gástrico em até 70% dos pacientes, são consistentes com envolvimento entérico do SNA.³

Anticorpos contra receptores muscarínicos.

O principal estímulo para a produção de saliva é proporcionado pela acetilcolina por meio de receptores muscarínicos específicos, dos quais o do tipo 3 (M3R) é o responsável pela produção de saliva. Há relatos da existência de anticorpos (anti-M3R) em até 90% dos pacientes com SS usando teste Elisa. A presença de autoanticorpos antimuscarínicos para a acetilcolina, ou anticorpos interferindo em outros neurotransmissores e seus receptores, elucida a ligação entre autoimunidade e disfunção exócrina em casos de SS.⁴ Entretanto, esses dados são questionados, pois os resultados não se reproduziram em outros estudos.³

EPIDEMIOLOGIA

Existem poucos estudos que descrevam a epidemiologia da SS. De acordo com os critérios de classificação do Consenso Americano-Europeu (AECG, do inglês American-European Consensus Group), a prevalência dessa condição é de 0,5% na população adulta, aproximadamente a mesma observada em artrite reumatoide e cerca de 10 vezes mais comum do que o LES na população branca.^{1,5} A incidência anual é de 4/100.000 pessoas na população geral.⁵ Relata-se uma proporção homem/mulher de 1:9.^{1,5} Os homens manifestam menos achados imunológicos, histopatológicos e sialográficos. O início do quadro ocorre, em média, em torno dos 45 anos, havendo maior concentração de casos entre 40 e 60 anos.

Os pacientes que manifestam início mais precoce apresentam com mais frequência fator reumatoide (FR) ou anticorpo anti-SSa.^{1,5} Parece também haver risco maior de desenvolvimento de hipocomplementemia ou linfadenopatia nesses pacientes.⁵

Existem poucos dados brasileiros sobre o assunto, mas um levantamento recente, realizado em pacientes com AR, evidenciou manifestações de SS secundária em 12% dos pacientes.⁶ Mais recentemente, a prevalência de SS verificada em uma população brasileira em área metropolitana foi baixa: 0,17%.⁷

Alguns levantamentos realizados no mundo são os seguintes:

- Omsted County (Minnesota): incidência de 3,9/100.000 habitantes (IC 95% : 2,8-4,9), com incidência maior entre as mulheres (6,9; IC 95% : 5,0-8,8) do que em homens (0,5; IC 95% : 0,0-1,2).
- Malmo, Suécia: prevalência de 2,7% (IC 95% : 1,0-4,5).

- Noruega (Hordaland Health Study): relatou que a prevalência de SS é sete vezes maior na população idosa (71 a 74 anos) se comparada com a de indivíduos de 40 a 44 anos.
- China: prevalência de 0,77% (pelos critérios de Copenhague).
- Grécia: prevalência de 0,1%.
- Eslovênia: prevalência de 0,6%.
- Turquia: prevalência de 1,56%.

SINAIS E SINTOMAS

A demora para estabelecer o diagnóstico desses pacientes é comum devido à inespecificidade dos sintomas, que mimetizam outros quadros. Frequentemente, clínicos e dentistas tratam cada sintoma individualmente, sem perceber a existência de um quadro sistêmico.^{1,2}

Estima-se que cerca de 25% dos pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico apresentem sintomas de SS.^{1,2} Estão fortemente associados a quadros de autoimunidade órgão-específica e sistêmica. As tireopatias autoimunes são observadas em 75% dos pacientes com SS primário. Envolvimento vascular da SS pode resultar em neuropatia periférica, glomerulonefrite e lesões gastrintestinais.^{1,2}

Fadiga extremamente debilitante ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com SS primário. Embora sua causa exata não seja determinada, deve-se considerar a forte associação da SS com hipotireoidismo, lembrar que cerca de 7% dos pacientes com fibromialgia apresentam SS e que 22% dos pacientes com SS têm fibromialgia.^{1,2}

O envolvimento articular típico é uma artropatia poliarticular intermitente, afetando pequenas articulações de mãos, assimétrica. Erosões e deformidades articulares são incomuns. Entre os pacientes, 53% queixam-se de artralguas, e 22%, de mialgias.^{1,2}

Pele seca, outra forma de envolvimento exócrino da SS, ocorre em 55% dos pacientes; cerca de 10% relatam *rash* cutâneo, e 18%, pele com sensação de queimação. Há fenômeno de Raynaud associado em 30% dos pacientes.^{1,2}

O envolvimento pulmonar da SS é subclínico em 30% dos casos, verificado apenas pela tomografia de alta resolução. Nos pacientes sintomáticos, boa parte das queixas ocorre por xerotraqueia. Outras potenciais complicações são alveolite linfocítica, pneumonite intersticial linfocítica, fibrose e pseudolinfoma.^{1,2}

De 36 a 90% dos pacientes com SS apresentam dismotilidade esofagiana. Havendo pancreatite leve e

hepatite, é necessário de investigar infecção pelo vírus C, a qual não está associada a uma forma típica de SS, mas a sialadenite linfocítica ocorre com maior prevalência em pacientes com hepatite C. São pacientes que manifestam xerostomia, mas não xeroftalmia, e não apresentarão anti-SSa.^{1,2}

Há envolvimento hepático em 7% dos pacientes com SS e também anticorpo antimitocondrial e, mais raramente, alteração de enzimas hepáticas.^{1,2}

Os pacientes com SS podem desenvolver comprometimento tubulointersticial (acidose tubular renal, perda da capacidade de concentração, hipercalcúria ou defeitos tubulares proximais). O exame patológico evidencia nefrite tubulointersticial, poupando o glomérulo. A inflamação é predominantemente linfocítica, havendo fibrose e atrofia tubular. Os pacientes que apresentam lesões glomerulares podem desenvolver hematúria, proteinúria e insuficiência renal, alguns, inclusive, evoluindo para síndrome nefrótica. Alguns pacientes têm vasculite renal, com hipertensão e insuficiência renal.^{1,2}

Uma das manifestações mais significativas da SS é a doença neurológica, que pode envolver nervos cranianos e periféricos e, raramente, o sistema nervoso central. Entre as pacientes, 22% manifestam neuropatia periférica, principalmente sensitiva, associada a alterações dos microvasos endoneurais, mas sem vasculite necrotizante. A ocorrência de doença do SNC é rara, e sua incidência é controversa.^{1,2}

Há risco 44 vezes maior de desenvolvimento de linfoma em pacientes com SS. O linfoma que pode ser identificado clinicamente ocorre em 5% dos casos. Alguns pacientes evoluem com expansão monoclonal, originária de forma mais frequente de glândulas exócrinas e menos comumente de órgãos viscerais e linfonodos. Pode manifestar-se desde o início do quadro ou na evolução. Inicialmente, a proliferação monoclonal pode existir na forma de macroglobulinemia de Waldeström.⁸

Os pacientes com aumento persistente das parótidas, esplenomegalia, linfadenopatia, púrpura palpável, úlceras de membros inferiores, níveis baixos de C4, crioglobulinemia mista monoclonal e idiótipos de fator reumatoide monoclonal são os que apresentam maior risco para o desenvolvimento de linfoma.⁸

A maioria dos linfomas é de células B e de grau de malignidade baixo ou moderado. Em geral, estão localizados em áreas extranodais, como glândulas salivares, trato gastrintestinal, tireoide, pulmão, rim ou órbita ocular.⁸

DIAGNÓSTICO

Como a SS é observada com muita frequência em mulheres de meia-idade, os sintomas de secura cutânea, oral e vaginal podem ser inicialmente atribuídos à menopausa. O sintoma inicial de olho seco pode ser confundido com atopia, e o de boca seca, com ansiedade ou refluxo gastresofágico. Em um estudo realizado com mais de 600 pacientes, 15% com SS primário e 26% com SS secundário **não** apresentaram xerostomia.² O mesmo estudo evidenciou que a combinação de boca e olhos secos discriminava adequadamente 93% dos pacientes com SS e 97,7% dos controles.

Embora a biópsia de glândula salivar seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, novos critérios permitem classificar os pacientes sem realizá-la. O AECG recentemente modificou e reprovou critérios que apontaram 95% de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico dessa doença.²

Os critérios modificados da Comunidade Europeia para SS pelo grupo do AECG são os seguintes:

- Sintomas de olho seco.
- Sinais de olho seco (teste de Schirmer ou rosa bengala alterados).
- Sintomas de boca seca.
- Testes de função glandular alterados (sialograma, cintilografia, sialometria).
- Biópsia positiva (ver adiante).
- Presença de autoanticorpos (anti-SSa ou anti-SSb).

Para que seja estabelecido o diagnóstico definitivo de SS, são necessários 4 critérios, sendo que 1 deles, obrigatoriamente, deve ser ou biópsia positiva ou presença de anticorpos específicos.

O **teste de Schirmer** mede quantitativamente a formação de lágrima por meio da colocação de um papel-filtro no saco conjuntival inferior. Se menos de 5 mm do papel estiverem molhados após 5 minutos, o teste é considerado positivo.

O **teste de rosa bengala** consiste na colocação de 25 mL de solução de rosa bengala em cada olho. O paciente deve piscar duas vezes após a instilação. Em seguida, o exame com lâmpada de fenda identifica epitélio conjuntival destruído, causado pelo ressecamento, e estabelece ceratoconjuntivite *sicca*.

A **sialometria** mede o fluxo de salivação não estimulado por meio de um tubo durante 15 minutos. O resultado é normal quando for maior do que 1,5 mL. É um procedimento simples e não invasivo, mas não distingue as causas de xerostomia.^{1,9}

A **sialografia** é um exame radiológico em que é efetuada injeção de contraste opaco iodado por um cateter introduzido no duto salivar principal. Em condições normais, essa técnica evidencia uma fina arborização dos dutos parotídeos, havendo, na SS, grosseira distorção do padrão normal.^{1,9}

A **cintilografia** apresenta um decréscimo da captação e retardo na excreção do tecnécio Tc 99m pelas glândulas salivares. Atenta-se para o fato de apenas alterações graves sugerirem o diagnóstico, sendo as alterações leves consideradas inespecíficas. Testes normais não excluem o diagnóstico.^{1,9,10}

A **biópsia salivar** é o teste mais específico para a SS. Possibilita a evidência de sialadenite focal linfocítica, definida como múltiplos agregados de 50 ou mais linfócitos, sobretudo *T helper* e, em menor quantidade, células B e plasmócitos em áreas perivasculares ou periductais na maioria das glândulas coletadas que é uma característica da doença.^{1,9}

Sorologia: hipergamaglobulinemia difusa ocorre em 80% dos pacientes. Há vários autoanticorpos entre essas imunoglobulinas, cujos níveis estão elevados, incluindo FR e FAN e anticorpos para antígenos extracelulares Ro/SSa e La/SSb (presentes em 70% dos pacientes). A constatação de anti-Ro/SSa não é específica para SS e ocorre em outros distúrbios autoimunes, especialmente no LES. Entretanto, pacientes que apresentam La/SSb em geral evidenciam SS. Em cerca de 20% dos pacientes, verificam-se crioglobulinas, consistindo de um precipitado de imunoglobulinas que tem atividade de fator reumatoide.^{1,9,11}

Diagnóstico diferencial

Amiloidose, diabetes melito (DM), sarcoidose, infecções virais, trauma, radiação ou doença psicogênica, uso de drogas, como anti-hipertensivos, parassimpaticolíticos e psicofármacos, podem causar sintomas de boca e/ou olho seco. O aumento bilateral de glândulas pode ser secundário a endocrinopatias (acromegalia ou disfunção gonadal), doenças metabólicas (pancreatite crônica, DM, cirrose hepática, hiperlipoproteinemias) ou infecções virais (HIV, hepatite C, caxumba).^{1,2,8}

TRATAMENTO

O tratamento da SS é principalmente sintomático e direcionado para controlar as complicações desses sintomas.

Uma revisão sistemática realizada em 2010, cujo objetivo era rever as evidências para o tratamento da SS oriundas de estudos clínicos randomizados e controlados, apontou um nível muito baixo de evidências

QUADRO 129.1 Exames indicados para o diagnóstico de síndrome de Sjögren

- Avaliação laboratorial
- Teste de Schirmer
- Exame ocular com lâmpada de fenda
- Avaliação dentária
- Sialometria; cintilografia de glândulas salivares
- Biópsia de glândulas salivares
- História e exame físico completos
- Hemograma completo, VSG, enzimas hepáticas, creatinina e ureia, FAN, FR, anti-SSa e anti-SSb, imunoglobulinas totais, proteinograma, provas de função tireoidiana, EQU
- Raio X de tórax
- Outros (se indicado)
- US ou RM de glândulas salivares
- Biópsia de linfonodos ou medula óssea
- Testes laboratoriais adicionais: anti-DNA, complementos, anti-SM/RNP, anti-HIV, testes para hepatite C e B, EBV

VSG, velocidade de sedimentação globular; FAN, fator antinuclear; FR, fator reumatoide; EQU, exame qualitativo de urina; US, ultrassonografia; RM, ressonância magnética nuclear; EBV, Epstein-Barr vírus.

para a maioria das drogas atualmente utilizadas.⁷ Além disso, menos de 10% dos estudos foram delineados para comparar drogas distintas no mesmo caso clínico.⁷ Entretanto, é possível propor algumas recomendações para o tratamento dos principais sintomas.

Xeroftalmia. Recomenda-se a utilização frequente de lágrimas artificiais, enquanto pomadas lubrificantes oculares são reservadas para uso noturno. *Trials* controlados indicam o uso de ciclosporina tópica a 0,05%, duas vezes ao dia, para pacientes com olho seco, quadro moderado a grave. Para casos refratários, pode ser necessária a administração de AINE ou corticoide tópico, que devem ser prescritos apenas pelos oftalmologistas.

Xerostomia. O uso de saliva artificial e gomas de mascar sem açúcar pode ser efetivo em quadros leves a moderados. Deve-se evitar consumo de álcool e cigarro. Uma ótima higiene oral é essencial. Para pacientes com comprometimento maior, a utilização de pilocarpina e cevimelina é o tratamento de escolha. Entretanto, a eficácia dessas drogas nunca foi comparada. As doses recomendadas são de 5 mg, a cada seis horas, para pilocarpina e de 30 mg, a cada oito horas, para a cevimelina. Em pacientes com contraindicação ao uso de muscarínicos, a n-acetilcisteína pode ser uma alternativa.

Sintomas gerais. Não se observou benefício evidente da administração de hidroxycloquina para sintomas como mialgias, artralgias e fadiga em estudos prospectivos e controlados, mas apenas em estudos retrospectivos.

Envolvimento extraglandular. Há limitada evidência do uso de corticoides e imunossupressores, sendo os estudos prospectivos controlados pequenos e delineados para avaliar sintomas de ceratoconjuntivite *sicca*. A partir da utilização de rituximabe, verificou-se melhora em vasculite (um estudo controlado), neuropatia, glomerulonefrite e artrite (três estudos não controlados). Até o momento, seu uso deve ser considerado apenas em situações refratárias às terapias usuais.

Quadros graves. Essas situações raramente foram avaliadas até o momento. Há apenas alguns estudos retrospectivos e relatos isolados de casos. Entretanto, essas evidências sugerem que o uso de metilprednisolona ou ciclofosfamida em pulsos, provavelmente associado à realização de plasmáfereze, pode ser útil em casos rapidamente progressivos (glomerulonefrite ou neuropatia, doença pulmonar intersticial ou mielite). O rituximabe tem sido utilizado com cada vez mais frequência nesses casos e em pacientes com linfoma de células B.

CASO CLÍNICO COMENTADO

A paciente apresentou quatro dos seis critérios recomendados pelo AECG, sendo estabelecido, portanto, o diagnóstico de SS. Realizou tratamento com ciclosporina tópica, lágrimas artificiais e foi orientada quanto ao sintoma de boca seca, havendo melhora. Como na evolução o sintoma principal passou a ser de artralgias, prescreveu-se hidroxycloquina, 400 mg, via oral, uma vez ao dia, com resposta moderada após quatro meses de uso que foi complementada com atividade física leve.

O prognóstico desses pacientes é bom, pois a principal causa de mortalidade é proveniente do surgimento de linfoma, evolução que **não** ocorre em 75% dos pacientes.⁸ Alguns estudos sugerem que não há aumento do risco cardiovascular nesses pacientes, em contraste ao que é observado em casos de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. A paciente em questão não apresentava os principais fatores de risco para o surgimento de linfoma e seguiu com boa evolução.

REFERÊNCIAS

1. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Klippel J, Dieppe P, editors. Rheumatology. London: Mosby; 1998. p. 7.32.1–12.
2. Kassan SM, Haralampos MM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med. 2004;28(164):1275-84.
3. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheum. 2009 Sep;21(5):465-70.

4. He J, Guo JP, Ding Y, Li YN, Pan SS, Liu Y, et al. Diagnostic significance of measuring antibodies to cyclic type 3 muscarine receptor peptides in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):879-84.
5. Westhoff G, Zink A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol*. 2010;69(1):41-9.
6. Bettero RG, Cebrian RF, Skare TL. Prevalence of ocular manifestation in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):365-9.
7. Valim V, Zandonade E, Pereira AM. Primary Sjögren syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)*; 2010 jun 16-19; Rome, Italy; 2010.
8. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's Syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1262-9.
9. Frallonardo P, Ramonda R, Salaffi F, Carotti M, Andretta M, Zucchetta P, et al. Sindrome di Sjögren: confronto fra le principali tecniche

di imaging per lo studio delle ghiandole salivari maggiori. *Reumatismo*. 2008;60(2):141-9.

10. Tensing EK, Nordström DC, Solovieva S, Schauman KO, Sippo-Tujunen I, Helve T, et al. Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome and patients with sicca symptoms but without Sjögren's syndrome: the psychological profiles and predictors for salivary gland dysfunction. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):964-8.

11. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, et al. Anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:140.

LEITURA RECOMENDADA

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of Primary Sjögren Syndrome. A Systematic Review. *JAMA*. 2010;304(4):452-60.

Índice

A

- Abscesso(s), 353, 759-761, 826-830
 - cerebral bacteriano, 759-761
 - pulmonar, 826-830
- Acalásia, 274, 276, 277, 278
- Acantose nigricante, 147t, 149f, 123q
- Acidose, 539-549, 593, 648, 649-652
 - metabólica, 539-549, 593
 - sinais e sintomas, 540-541
 - defesas do organismo contra uma sobrecarga de $[H^+]$, 540-541
 - efeitos maléficos da acidemia, 540
 - tratamento, 548-549
 - casos agudos, 548-549
 - casos crônicos, 548
 - tubular renal, 648, 649-652
 - distal (tipo I), 648, 649-650
 - proximal (tipo II), 650-651
 - tipo III, 651
 - tipo IV, 651-652
- Acne, 123q
- Acroceratose paraneoplásica, 147t
- Acromegalia, 256-264
 - diagnóstico, 258-260
 - concentração sérica de GH, 260
 - concentração sérica de IGF-I, 259-260
 - teste oral de tolerância à glicose com medida do GH, 260
 - sinais e sintomas, 256-257
 - aumento de órgãos, 257, 258
 - cabelo e pele, 257
 - densidade óssea, 257
 - doença cardiovascular, 257
 - efeitos metabólicos, 257
 - fadiga, 257
 - funções sexuais, 257
 - hiperfosfatemia, 257
 - hiperprolactinemia, 257
 - mudanças faciais, 257
 - neoplasia de colo, 257
 - supercrescimento acral, 256-257
 - supercrescimento articular, 257
 - tratamento, 262-263
 - cirurgia transfenoidal, 262
 - radioterapia, 263
 - tratamento medicamentoso, 262-263
- Adenocarcinoma, 283, 458, 460
- Adenomas hipofisários secretores de TSH, 170-171
- Aids, 130-136, 137. *Ver também* HIV
 - e alterações dermatológicas, 130-133
 - dermatoses infecciosas, 131-134
 - bacterianas, 131, 133
 - ectoparasitoses, 134
 - fúngicas, 133-134
 - virais, 131, 132
 - dermatoses não infecciosas, 134-136
 - dermatoses neoplásicas, 136, 137
- AINEs, 685
- Albumina, 308
- Alcaloides da vinca, 461
- Alcaloses metabólicas, 550-554
 - gasometria arterial, 551
- Alcoolismo e anemia, 369
- Aldosterona plasmática, 221-222
- Alopecia, 117
- Alzheimer, doença de, 699-703
- Amebíase, 767
- Aminotransferases, 307
- Análise do escarro, 848
- Análise do líquido sinovial, 1011, 1013
- Análogos da somostatina, 268
- Anamnese dirigida do sono, 834
- Anemias, 357-370, 592
 - macrocíticas, 368-369
 - alcoolismo, 369
 - da doença hepática, 369
 - megaloblástica, 368-369

- microcíticas, 358-362
 - ferropriva, 359-360
 - sideroblástica, 361
 - talassemias, 361-362
- normocíticas, 362-368
 - aplasia eritroide pura, 367-368
 - aplásica, 367
 - da doença renal crônica, 363-364
 - de doença crônica, 362-363
 - hemolítica, 364-366
 - perda sanguínea aguda, 366-367
- Aneurismas da aorta. *Ver* Aorta
- Angina, 64
- Angiografia por subtração digital, 78
- Angiomatose bacilar, 131
- Angiostrongilíase, 531- 534
 - abdominal, 531- 534
 - cerebral, 531, 533-534
- Angioplastia com implante de *stent*, 36
- Angiorressonância magnética, 78, 935
 - do tórax, 935
- Angiotomografia, 78, 79, 89, 933-934
- Ansiedade generalizada, 953-955
 - hereditariedade, 953
 - terapia cognitivo-comportamental, 954-955
 - tratamento farmacológico, 954
- Antagonistas dos canais de cálcio, 35
- Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), 35
- Antagonistas periféricos do receptor da serotonina, 268
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 287
- Anti-ischêmico, tratamento, 27
- Antiagregantes plaquetários, 35
- Antibioticoterapia, 510, 879-880
- Anticoagulação, 938-941
- Anticorpos, 238-239
- Antidepressivos tricíclicos, 924
- Antimetabólitos, 461
- Antirremodelamento, tratamento, 28
- Antitrombótico, tratamento, 28
- Aorta, 41, 81-85, 87-91
 - aneurismas da, 81-85
 - coarctação da (como causa de HAS), 41
 - dissecção da, 87-91
 - diagnóstico, 89
 - exames de imagem, 89
 - tratamento, 90-91
 - cirúrgico, 90
 - drenagem do líquido cefalorraquidiano, 91
 - endovascular, 90-91
- Apendicite aguda, 346-349
- Apneia do sono, 831-838
 - diagnóstico, 834-837
 - anamnese dirigida do sono, 834
 - exame físico, 834, 835
 - polissonografia, 834-837
- Arritmias, 19-23
 - bradiarritmias, 19-20, 22
 - bloqueios atrioventriculares, 20
 - doença do nó sinusal, 19
 - taquiarritmias, 20-21, 22
 - com QRS estreito, 20, 22
 - dependentes do nó AV, 20- 22
 - independentes do nó AV, 21- 22
 - com QRS largo, 21-22
 - ventricular, 21
- Arterite de células gigantes, 779-780
- Arteriografia pulmonar convencional, 934-935
- Artrite(s), 973-985, 1009-1013
 - microcristalinas, 1009-1013
 - artropatia por pirofosfato de cálcio, 1012-1013
 - gota, 1009-1012
 - reumatoide, 980-985
 - séptica, 973-979
- Artropatia por pirofosfato de cálcio, 1012-1013
 - condrocalcinose, 1012
 - diagnóstico, 1013
 - análise do líquido sinovial, 1013
 - análise radiológica, 1013
 - doença articular pseudoneuropática, 1013
 - pseudoartrite reumatoide, 1013
 - pseudoartrose, 1013
 - pseudogota, 1012, 1013
- Ascite, 309
- Asma, 808-814, 874
 - diagnóstico, 811-812, 813
 - avaliação da gravidade, 811-812
 - de alergia, 811
 - diferencial, 811
 - funcional, 811
 - ocupacional, 874
 - tratamento, 812-814
 - educação em asma, 814
 - farmacológico, 812-814
 - prevenção, 814
- Aspergilose, 765, 895-901
 - broncopulmonar alérgica, 895-901
- Atividade da renina plasmática, 222-223
- Atividade física (como medida terapêutica), 34-35
- Atrofia de múltiplos sistemas, 719
- Avaliação, 44-45, 46, 238, 817, 879
 - da função cardíaca, 44-45, 46
 - da função pulmonar, 879
 - da oxigenação, 817
 - mineralocorticoide, 238
- AVC isquêmico e hemorrágico, 727-734
 - sinais de sintomas, 730
 - hemisfério direito, 730
 - hemisfério esquerdo, 730
 - tronco cerebral ou cerebelo, 730
 - tratamento, 731-733
 - AVC hemorrágico, 733

AVC isquêmico, 731
 hemorragia subaracnóidea, 733

B

Bacteriúria, 617, 620
 assintomática, 620
 na gravidez, 617
 Baqueteamento digital, 147t
 Bicho geográfico, 532t
 Bilirrubinas, 308
 Biópsia, 56q, 60q, 61q, 308, 314, 320, 321, 451, 805, 1052
 de esôfago, 283
 do intestino, 320, 321
 do pâncreas, 451
 endomiocárdica, 56q, 60q, 61q
 hepática, 314
 pleura, 805
 salivar, 1052
Blood-patch epidural, 689
 Bloqueadores β -adrenérgicos, 35
 Bloqueadores dos receptores H1 e H2 da histamina, 268
 Bloqueios atrioventriculares, 20
 Bócio, 164-168, 170
 nodular tóxico, 170
 Bradiarritmias, 19-20, 22
 bloqueios atrioventriculares, 20
 doença do nó sinusal, 19
 Broncodilatadores, 881
 Bronquiolites, 858
 Bupropiona, 923-924

C

Calcinose cutânea, 118
 Calcitonina, 195
 Cálculo urinário, 616. *Ver também* Litíase renal
 Câncer, 101-114, 188-197, 277-278, 449-454, 455-462
 da tireoide, 188-197
 de colo e reto, 446-448
 de esôfago, 277, 278
 de pâncreas, 449-454
 de pele, 101-114
 carcinoma basocelular, 102-106
 carcinoma espinocelular, 106-109
 melanoma, 109-114
 de pulmão, 455-462
 Cancroide, 468
 Candidíase, 133, 764
 Carcinoma, 102-106, 189-192, 193, 196, 458, 459, 460, 461, 858, 859
 basocelular, 102-106
 esclerodermiforme, 103, 104
 nodular, nódulo-cístico ou globoso, 102

 pigmentado, 102-103
 plano-cicatricial, 103
 superficial, 103, 104
 terebrante, 103
 ulcerado, 103
 branquioloalveolar, 858, 859
 de grandes células, 459, 461
 de pequenas células, 459, 460
 escamoso, 458, 459
 espinocelular, 106-109
 cuniculatum, 107
 Doença de Bowen, 106
 epidermoide, 108
 eritroplasia de Queyrat, 106-107
 papilomatose oral florida, 107
 tumor de Buschke-Lowenstein, 107-108
 folicular, 190, 196
 indiferenciado ou anaplásico, 190-191, 196
 medular, 191-193, 196
 papilífero, 189-190, 196
 Cardiopatia, 41
 hipertensiva, 41
 isquêmica, 41
 Cardiovasculares, problemas, 19-91
 Cateterismo, 56q, 59q, 60q, 64, 67, 225, 232
 de seio petroso, 232
 de veias suprarrenais, 225
 Cefaleias, 683-693
 cluster (cefaleia em salvas), 691-692
 crônica diária, 687-688
 tratamento, 688
 não farmacológico, 688
 ponte terapêutica, 688
 profilaxia, 688
 tratamento da crise aguda após cessação, 688
 enxaqueca, 683-686
 tratamento, 685-686
 analgésicos simples/AINEs, 685
 derivados do ergot, 685
 profilaxia, 685-686
 triptanos, 685
 hipertensão intracraniana idiopática, 689-691
 indicações de neuroimagem, 692
 neuralgia do trigêmeo, 692
 pós-punção lombar, 688-689
 tratamento, 689
 blood-patch epidural, 689
 medidas gerais, 689
 profilaxia, 689
 terapia farmacológica, 689
 tipo tensional, 686-687
 tratamento, 686-687
 de ataque, 686
 não farmacológico, 687
 profilaxia, 687
 Cervicites, 470

- Choque séptico, 505-506
 refratário, 506
 Ciclofosfamida, 664-665
 Cineangiocoronariografia, 27
 Cintilografia, 34, 195, 933, 1052
 com radioiodo ou tecnécio, 195
 miocárdica de esforço, 34
 pulmonar perfusional, 933
 Cirrose, 126, 306-311
 complicações, 309-310
 ascite, 309
 encefalopatia hepática, 309, 310
 hemorragia por varizes esofágicas ou gástricas, 309
 hepatocarcinoma, 309-310
 peritonite bacteriana espontânea, 309
 síndrome hepatopulmonar, 309
 síndrome hepatorrenal, 309
 exames laboratoriais, 307-308
 albumina, 308
 aminotransferases, 307
 bilirrubinas, 308
 fosfatase alcalina, 307
 gama-glutamyltranspeptidase, 307
 hipergamaglobulinemia, 308
 hiponatremia, 308
 pancitopenia, 308
 tempo de protrombina, 308
 Cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), 36
 Cirurgia transfenoidal, 262
 Cisticercose, 532t
 Cistite, 615-616
 Clamídia, 469-470
 Claudicação intermitente, 77
 Clonidina, 924
Cluster (cefaleia em salvas), 691-692
 Coagulação, 388-406
 distúrbios hemorrágicos, 388-398
 abordagem do paciente com sangramento, 389
 doenças da hemostasia primária, 392-395
 doença de von Willebrand, 394-395
 púrpura trombocitopênica idiopática, 392-393
 púrpura trombocitopênica trombótica, 393-394
 síndrome hemolítico-urêmica, 393-394
 doenças da hemostasia secundária, 395-397
 coagulação intravascular disseminada, 395-396
 doenças da rota comum, 395
 doenças da rota extrínseca, 395
 doenças da rota intrínseca, 395
 hemofilias, 396-397
 princípios da hemostasia, 388-389
 provas básicas de coagulação, 389, 391-392
 tempo de protrombina, 389, 391
 tempo de sangramento, 391
 tempo de tromboplastina parcial ativada, 391
 teste de mistura, 391-392
 trombose arterial e venosa, 399-406
 Coagulopatia, 515
 Coarctação da aorta (como causa de HAS), 41
 Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, 297
 Colangite, 126, 304-305
 aguda, 304-305
 esclerosante primária, 126
 Colecistite aguda, 301-302
 Coledocolitíase, 302-304
 Colo e reto, câncer, 446-448
 fatores de risco, 446
 patogênese, 447
 instabilidade cromossômica, 447
 instabilidade de microssatélites, 447
 Colonoscopia, 320, 321
 Condrocalcinose, 1012
 Contraceptivos orais (como causa de HAS), 41
 Controle glicêmico, 513
 Corticoides, 856, 916
 Corticosteroides, 315-316, 511-512, 666
 Cortisol sérico, 238
 Criptococose, 133-134, 764-765
- D**
- Déficit cognitivo leve, 699
 Degeneração corticobasal, 719
 Demências, 697-707, 719, 765-766
 associada ao HIV, 765-766
 com corpos de Lewy, 719
 déficit cognitivo leve, 699
 demência com corpúsculos de Lewy, 705
 demência frontotemporal, 705-706
 demência vascular, 703-704
 doença de Alzheimer, 699-703
 hidrocefalia de pressão normal, 704
 pseudodemência, 706
 Depressão, 956-960
 hereditariedade, 957
 tratamento, 958-960
 antidepressivos tricíclicos, 958-959
 inibidores seletivos da recaptação da serotonina, 958
 outros antidepressivos, 959-960
 Dermatite seborreica, 135
 Dermatologia, 95-151
 Dermatofitoses, 133
 Dermatomiosite, 147t
 Dermatopolimiosite, 1043-1047
 associação com neoplasias, 1045
 Dermatoses na Aids, 131-134
 infeciosas, 131-134
 bacterianas, 131, 133
 angiomatose bacilar, 131
 micobacteriose, 133
 piodermites, 131
 sífilis, 131, 133

- ectoparasitoses, 134
 - escabiose, 134
- fúngicas, 133-134
 - candidíase, 133
 - criptococose, 133-134
 - dermatofitoses, 133
 - histoplasmose, 133, 134
- virais, 131, 132
 - exantema agudo do HIV, 132t
 - herpes simples, 132t
 - herpes-zóster, 132t
 - leucoplasia oral pilosa, 132t
 - molusco contagioso, 132t
 - papilomavírus, 132t
- não infecciosas, 134-136
 - dermatite seborreica, 135
 - farmacodermias, 135-136
 - foliculite eosinofílica, 135
 - porfiria cutânea tarda, 135
 - prurigo associado ao HIV, 134, 135
 - psoríase, 135
- neoplásicas, 136, 137
 - linfoma, 136
 - neoplasias epiteliais, 136
 - sarcoma de Kaposi, 136
- Derrame pleural, 803-807
 - diagnóstico, 803-805
 - análise do líquido pleural, 804-805
 - biópsia de pleura, 805
 - exames de imagem, 803-804
 - tratamento, 805-807
 - tratamento das causas, 805-807
 - derrames malignos, 807
 - derrames parapneumônicos, 806
 - hidrotórax hepático, 805
 - insuficiência cardíaca congestiva, 805
 - tuberculose, 806-807
- Diabetes melito, 119-120, 155-162, 593
 - cetoacidose diabética, 158-159, 161
 - estado hiperosmolar não cetótico, 159, 161
 - hemoglobina glicosada, 160
 - insulina, 156
 - manifestações cutâneas, 119-120
 - acantose nigricante, 120
 - bulose diabética, 120
 - dermopatia diabética, 120
 - escleredema diabético, 120
 - granuloma anular, 120
 - necrobiose lipóide, 120
 - tipo I, 156, 157, 160
 - tipo II, 156, 157, 160
- Diálise, 585
- Diarreias infecciosas, 330-333
 - invasiva, 331
 - toxigênica, 331
- Dieta (como medida terapêutica), 34-35
- Diferença de potencial nasal, 878
- Difilobotríase, 532t
- Discinesia tardia, 724-725
- Disfunção, 513-514
 - gastrintestinal, 514
 - pulmonar, 513
 - renal, 514
- Dislipidemia, 593
- Dispneia, 49, 64
- Dissecção da aorta . *Ver* Aorta
- Distúrbios, 654-657
 - no transporte de cálcio, 654-655
 - hipercalcemia, 654-655
 - com hipocalciúria, 654-655
 - hiperparatireoidismo severo neonatal, 655
 - hipercalcemia, 655
 - hipocalcemia autossômica dominante, 655
 - no transporte de fósforo, 652-654
 - hipofosfatemia com hipercalcúria, 652-653
 - hipofosfatemia sem hipercalcúria, 653-654
 - raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, 653
 - no transporte de magnésio, 655-657
 - hipomagnesemia familiar com hipercalcúria e nefrocalcinose, 656
 - hipomagnesemia isolada dominante, 655-656
 - hipomagnesemia isolada recessiva, 656
 - no transporte de sódio e de potássio, 646-652
 - hipercalcemia com acidose metabólica, 651-652
 - hipocalcemia com acidose metabólica, 648, 649-651
 - hipocalcemia com alcalose metabólica, 646-649
- Distúrbios da glândula suprarrenal (como causa de HAS), 41
- Distúrbios do movimento. *Ver* Movimento, distúrbios do
- Diverticulite, 351-353
 - complicações, 353
 - abscessos, 353
 - fístulas, 353
 - hemorragia, 353
 - obstrução, 353
 - diagnóstico, 352, 353
 - classificação de gravidade, 352
 - enema contrastado do colo, 352
 - exame endoscópico, 352
 - raio X, 352
 - tomografia computadorizada, 352
 - ultrassonografia, 352
 - tratamento, 352-353
 - ambulatorial, 352, 353
 - hospitalar, 352-353
- Diverticulose, 351
- Doença arterial coronariana crônica, 30-37
 - diagnóstico, 31-34
 - cintilografia miocárdica de esforço, 34
 - ECG de esforço, 33-34
 - ECG de repouso, 33

- ecocardiografia de estresse, 34
- exame físico, 31-32, 33
- exames laboratoriais, 33
- raio X de tórax, 33
- tomografia computadorizada com escore de cálcio, 34
- tratamento, 34-36
 - clínico, 34-36
 - medidas farmacológicas, 35-36
 - medidas não farmacológicas, 34-35
 - procedimentos invasivos, 36
 - angioplastia com implante de *stent*, 36
 - cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), 36
 - revascularização, 36
- Doença articular pseudoneuropática, 1013
- Doença cerebrovascular (como complicação da HAS), 41
- Doença de Addison, 123, 124
 - manifestações dermatológicas, 123, 124
 - calcificação de cartilagem, 124q
 - diminuição de pelos, 124q
 - hiperpigmentação da pele e das mucosas, 124q
 - nas unhas, 124q
 - vitiligo, 124q
- Doença de Chagas, 767
- Doença de Charcot-Marie-Tooth, 740-741
- Doença de Dent, 652-653
- Doença de Graves, 170, 171
- Doença de Ménière, 797-798
- Doença de von Willebrand, 394-395
- Doença de Wilson, 721-723
- Doença do nó sinusal, 19
- Doença primária do rim (como causa de HAS), 41
- Doença pulmonar obstrutiva crônica, 815-822
 - diagnóstico, 817-820
 - avaliação da oxigenação, 817
 - dosagem do hematócrito, 818
 - ecocardiograma, 818
 - eletrocardiograma, 818
 - estudo funcional pulmonar, 817
 - exame de escarro, 818
 - pesquisa de α -1-antitripsina, 818-820
 - raio X do tórax, 817, 818
 - testes funcionais pulmonares adicionais, 818
 - tomografia computadorizada, 818
 - tratamento, 820-822
 - cessação do tabagismo, 820
 - cirurgia, 821
 - oxigenoterapia, 821
 - reabilitação pulmonar, 821
 - terapia de manutenção, 820
 - terapia na exacerbação, 820-821
 - vacinação, 820
- Doença renal crônica, 41-42, 587-594
 - como complicação da HAS, 41-42, 587-594
 - patogênese, 588-591
 - classificação, 588-589
 - fórmulas utilizadas para cálculo da FG, 589
 - grupos de risco, 590-591
 - microalbuminúria e proteinúria, 589-590
 - medida da microalbuminúria, 590
 - medida da proteinúria ou macroalbuminúria, 590
 - pesquisa de microalbuminúria, 589-590
 - na população idosa, 591
 - tratamento, 591-594
 - manejo das principais complicações, 591-594
 - acidose metabólica, 593
 - alteração do metabolismo mineral ósseo, 592-593
 - anemia, 592
 - diabetes, 593
 - dislipidemia, 593
 - hipertensão arterial, 592
 - mudanças no estilo de vida, 593-594
 - proteinúria, 591-592
 - pacientes no estágio 5, 594
- Doença renal policística autossômica dominante, 670-679
 - aspectos genéticos e moleculares, 671-675, 676
 - formação dos cistos, 675-677
- Doença ulcerosa péptica, 286-290
- Doença vascular periférica, 75-79
 - diagnóstico, 77-78, 79
 - exames de imagem, 78
 - sinais e sintomas, 77
 - claudicação intermitente, 77
 - isquemia aguda, 77
 - isquemia crítica, 77
- Doenças do músculo, 745, 746-747
- Doenças do neurônio motor, 736-738
 - esclerose lateral amiotrófica, 736-738
- Doenças dos nervos periféricos, 738-743
 - doença de Charcot-Marie-Tooth, 740-741
 - neuropatia diabética, 741-742
 - neuropatia nutricional, 742
 - neuropatias por vasculites, 742-743
 - polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica, 740, 741
 - síndrome de Guillain-Barré, 738-740
- Doenças endócrinas, manifestações dermatológicas . *Ver* Endocrinopatias, manifestações dermatológicas
- Doenças hepáticas, alterações dermatológicas, 125-129
 - cirrose, 126
 - cirrose biliar primária, 126
 - colangite esclerosante primária, 126
 - hemocromatose, 126
 - hepatite, 126
 - hiperestrogenismo, 127
 - hipogonadismo, 127-128
 - porfiria, 126, 127
- Doenças inflamatórias e desmielinizantes, 771-780
 - arterite de células gigantes, 779-780
 - esclerose múltipla, 771-776
 - paralisia de Bell, 776-779
- Doenças inflamatórias intestinais, 318-323
 - doença de Crohn, 320-322

- biópsia, 322
 - colonoscopia, 320
 - exames laboratoriais, 321
 - manifestações extraintestinais, 322
 - raio X, 321-322
 - retocolite ulcerativa, 319-320
 - biópsia, 320
 - colonoscopia, 320
 - exames laboratoriais, 319
 - raio X, 319-320
 - tratamento, 322-323
 - cirúrgico, 323
 - de manutenção, 323
 - nas exacerbações, 322-323
 - Doenças neuromusculares, 735-747
 - doenças da junção neuromuscular, 743-745
 - miastenia grave, 743-744
 - síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 744-745
 - doenças do músculo, 745, 746-747
 - doenças do neurônio motor, 736-738
 - esclerose lateral amiotrófica, 736-738
 - doenças dos nervos periféricos, 738-743
 - doença de Charcot-Marie-Tooth, 740-741
 - neuropatia diabética, 741-742
 - neuropatia nutricional, 742
 - neuropatias por vasculites, 742-743
 - polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica, 740, 741
 - síndrome de Guillain-Barré, 738-740
 - Doenças oportunistas, 496
 - Doenças pulmonares ocupacionais, 869-875
 - diagnóstico, 872-874
 - asma ocupacional, 874
 - pneumoconioses, 872-874
 - Doenças pulmonares parenquimatosas difusas, 840-867
 - diagnóstico, 845-854
 - algoritmo de investigação, 854, 855
 - análise do escarro, 848
 - exames invasivos, 850, 852-854
 - exames laboratoriais, 846-848, 849
 - exames radiológicos, 850, 851-852
 - testes de função pulmonar, 848-850
 - doenças específicas, 858-867
 - bronquiolites, 858
 - carcinoma bronquioloalveolar, 858, 859
 - císticas, 858-859
 - de predomínio alveolar, 859, 860
 - difusas do tecido conectivo, 859-860, 861
 - edema pulmonar, 860-861
 - fibrose pulmonar idiopática, 861-862
 - linfangite carcinomatosa, 862
 - micoses pulmonares, 863
 - pneumoconioses, 863
 - pneumonite por hipersensibilidade, 863-864
 - pneumonites intersticiais idiopáticas, 864-865
 - pneumopatias induzidas por fármacos, 865
 - pulmonares eosinofílicas, 860
 - sarcoidose, 865-866
 - tuberculose, 866, 867
 - vasculites pulmonares, 866-867
 - tratamento, 854-858
 - acompanhamento, 857-858
 - afastamento de exposições, 854-855
 - medidas gerais, 855
 - oxigenoterapia, 855-856
 - reabilitação pulmonar, 856
 - transplante pulmonar, 857
 - tratamento da exacerbação, 857
 - tratamento farmacológico, 856-857
 - Doenças renais, manifestações cutâneas, 116-118
 - alopecia, 117
 - alterações da mucosa oral, 117-118
 - calcinose cutânea, 118
 - hiperpigmentação, 117
 - neve urêmica, 118
 - palidez, 117
 - prurido, 117
 - unhas, 118
 - xerose cutânea, 116-117
 - Doenças sexualmente transmissíveis, 465-472
 - úlceras genitais, 465-469
 - cancroide, 468
 - donovanose, 468-469
 - herpes simples vírus, 467-468
 - linfogranuloma venéreo, 469
 - sífilis, 465-467
 - uretrites e cervicites, 469-471
 - cervicites, 470
 - clamídia, 469-470
 - gonorreia, 469, 470
 - infecção pelo papilomavírus humano, 470-471
 - vulvovaginites, 471-472
 - tricomoniase, 472
 - vaginose bacteriana, 471-472
 - vulvovaginite fúngica, 472
 - Donovanose, 468-469
 - Dosagem, 194, 231, 238, 818, 879, 932-933
 - de cortisol à meia-noite, 231
 - de D-dímeros, 932-933
 - de gordura fecal, 879
 - do hematócrito, 818
 - dos níveis de TSH, 194
 - plasmática de ACTH, 238
 - Drenagem do líquido cefalorraquidiano, 91
 - Drogas vasopressoras, 511
- E**
- ECG. *Ver* Eletrocardiograma
 - Ecocardiografia, 34, 89
 - de estresse, 34

- Ecocardiograma, 27, 51, 56q, 59q, 60q, 61q, 64, 67, 818, 933
 basal, 27
 com Doppler a cores, 933
- Edema pulmonar, 860-861
- Elastase-1 fecal, 878
- Eletrencefalograma, 710-711
- Eletrocardiograma, 26, 33-34, 51, 56q, 59q, 60q, 61q, 64, 67, 582, 583, 818, 932
 de esforço, 33-34
 de repouso, 33
- Embolectomia, 941-942
 cirúrgica, 941-942
 por cateter, 941
- Embolia pulmonar, 926-948
 embolias não tromboembólicas, 947, 948
 tromboembolia pulmonar aguda, 926-947
 diagnóstico, 930-935, 936, 937
 algoritmo diagnóstico, 935, 936, 937
 angiorressonância magnética do tórax, 935
 angiotomografia computadorizada, 933-934
 arteriografia pulmonar convencional, 934-935
 avaliação do sistema venoso profundo dos membros inferiores, 934
 cintilografia pulmonar perfusional, 933
 dosagem de D-dímeros, 932-933
 ecocardiograma com Doppler a cores, 933
 eletrocardiograma, 932
 escores de predição clínica, 931
 exames de apoio, 931
 gasometria arterial, 931-932
 raio X de tórax, 932
 situações especiais, 945-947
 gestação e lactação, 946
 hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, 947
 período perioperatório, 945
 trombofilias, 946-947
 TVP da panturrilha, 946
 TVP de membros superiores, 945-946
 tratamento, 935-936, 938-942, 943, 944
 algoritmo de tratamento, 942, 943, 944
 anticoagulação, 938-941
 embolectomia cirúrgica, 941-942
 embolectomia por cateter, 941
 filtro de veia cava, 941
 medidas de suporte, 936, 938
- Embolização percutânea do suprimento arterial hepático, 268
- Emergências neurológicas, 782-792
 hematoma epidural, 790-792
 hemorragia subaracnóidea, 785-789
 hemorragia subdural, 789-790
 hematoma subdural agudo, 789-790
 hematoma subdural crônico, 790
 traumatismo craniocéfálico, 782-785
- Encefalites, 756-757
- Encefalopatia hepática, 309, 310
- Endocardite infecciosa, 71-73
 diagnóstico, 72-73
 critérios de Duke modificados, 72-73
 tratamento, 73
 cirúrgico, 73
 empírico (sem germe identificado), 73
 profilaxia, 73
- Endocrinologia, 155-269
- Endocrinopatias, manifestações dermatológicas, 119-124
 diabetes melito, 119-120
 acantose nigricante, 120
 bulose diabética, 120
 dermopatia diabética, 120
 escleredema diabético, 120
 granuloma anular, 120
 necrobiose lipóide, 120
 doenças da suprarrenal, 122-123, 124
 doença de Addison, 123, 124
 doença de Cushing, 122-123
 infecções bacterianas e fúngicas, 121
 tireoidopatias, 121, 122
 hipertireoidismo, 121, 122
 hipotireoidismo, 121-122
 xantomas eruptivos, 121
- Endoscopia, 282-283, 288
- Enema contrastado do colo, 352
- Enxaqueca, 683-686
- Epilepsia, 708-713
 diagnóstico, 710-711
 eletrencefalograma, 710-711
 exame de imagem, 711
 exames laboratoriais, 711
 punção lombar e rastreamento toxicológico, 711
 estado de mal epilético, 712
- Eritema, 147t
 anular centrífugo, 147t
 necrolítico migratório, 147t
- Eritrodermia, 147t
- Erythema gyratum repens*, 147t, 149f
- Escabiose, 134
- Escarro, exame de, 818, 879
- Esclerodermia, 274, 276, 278
- Esclerose, 736-738, 771-776, 988-997
 lateral amiotrófica, 736-738
 múltipla, 771-776
 sistêmica, 988-997
 fenômeno de Raynaud, 990, 991-992, 995-996
 manifestações cardíacas, 993, 996
 manifestações cutâneas e musculoesqueléticas, 992, 995, 996
 manifestações gastrintestinais, 992-993, 996
 manifestações pulmonares, 993-994, 996
 manifestações renais e crise renal esclerodérmica, 993, 996
- Esôfago, 273-285
 câncer, 277, 278

- disfagia, 273-285
 - acalásia, 274, 276, 277, 278
 - anéis, membranas e divertículos, 277, 278
 - câncer, 277, 278
 - esclerodermia, 274, 276, 278
 - esôfago em quebra-nozes, 274, 276, 277-278
 - espasmo esofágico difuso, 274, 276, 277, 278
 - estenose péptica, 276-277, 278
 - doença do refluxo gastresofágico, 280-285
 - complicações, 283-284
 - adenocarcinoma, 283
 - esôfago de Barrett, 283, 284
 - estenose péptica, 283
 - diagnóstico, 282-283
 - biópsia, 283
 - clínico, 282
 - endoscopia, 282-283
 - estudo manométrico, 283
 - impedanciopHmetria intraluminal, 283
 - pHmetria, 283
 - raio X, 283
 - patogênese, 280-282
 - constituição do material refluxado e duração do contato, 282
 - depuração esofágica, 281
 - hérnia de hiato, 281
 - hipotonia do EEI, 281
 - junção esofagogástrica, 280-281
 - relaxamento transitório do EEI, 281
 - ruptura das junções interepiteliais, 281-282
 - sobrepeso e obesidade, 282
 - tagabismo, consumo de álcool e hábitos alimentares, 282
 - Espasmo esofágico difuso, 274, 276, 277, 278
 - Espermograma, 879
 - Espondilite anquilosante, 998-1003
 - manifestações extraesqueléticas, 1000
 - Espondilose cervical e lombar, 1024
 - Estado de mal epilético, 712
 - Estados confusionais, 694-696
 - Estatinas, 28
 - Estenose, 63-65, 66-67
 - aórtica, 63-65
 - diagnóstico, 64
 - cateterismo cardíaco, 64
 - ecocardiograma, 64
 - eletrocardiograma, 64
 - sinais e sintomas, 64
 - angina, 64
 - dispneia, 64
 - síncope, 64
 - mitral, 66-67
 - diagnóstico, 67
 - cateterismo cardíaco, 67
 - ecocardiograma, 67
 - eletrocardiograma, 67
 - raio X de tórax, 67
 - péptica, 276-277, 278, 283
 - pulmonar, 69
 - tricúspide, 69
 - Estômago, 286-290
 - doença ulcerosa péptica, 286-290
 - complicações, 289
 - obstrução de saída gástrica, 289
 - penetração, 289
 - perfuração, 289
 - sangramento, 289
 - etiologia, 286-287
 - anti-inflamatórios não esteroides, 287
 - Helicobacter pylori*, 286-287
 - Estrias violáceas, 123q
 - Estrógeno, 1035
 - Estudo, 283, 817
 - funcional pulmonar, 817
 - manométrico, 283
 - Exame, 56, 58, 60, 818, 879
 - de escarro, 818, 879
 - de tórax e vasos periféricos, 56, 58, 60
 - Exantema agudo do HIV, 132t
- ## F
- Falência cardíaca, 513
 - Farmacodermias, 135-136
 - Fasciolíase hepática, 532t
 - Fenômeno de Raynaud, 990, 991-992, 995-996
 - Feocromocitoma, 242-246
 - diagnóstico, 243-245
 - genético, 245
 - laboratorial, 243, 245
 - radiológico, 243-245
 - Fibrilação atrial, 21, 22
 - Fibromialgia, 1004-1008
 - tratamento, 1006-1008
 - exercícios, 1008
 - farmacológico, 1007-1008
 - mudança de comportamento, 1008
 - não farmacológico, 1008
 - terapias alternativas, 1008
 - Fibrose, 861-862, 78-882
 - cística no adulto, 876-882
 - diagnóstico, 877-879
 - análise de mutações, 877-878
 - avaliação da função pulmonar, 879
 - diferença de potencial nasal, 878
 - dosagem de gordura fecal, 879
 - elastase-1 fecal, 878
 - espermograma, 879
 - exame do escarro, 879
 - glicemia de jejum e teste de intolerância à glicose oral, 878

- teste do suor, 877, 878
 - tomografia computadorizada dos seios da face, 878
 - ultrassonografia do abdome superior, 878
 - tratamento, 879-882
 - abordagem das manifestações extrapulmonares, 881-882
 - agentes anti-inflamatórios, 881
 - agentes mucolíticos, 880
 - antibioticoterapia, 879-880
 - broncodilatadores, 881
 - higiene das vias aéreas e exercício, 880
 - suplementação de oxigênio, 881
 - suporte nutricional, 881
 - transplante pulmonar, 882
 - pulmonar idiopática, 861-862
 - Filariose linfática, 532t
 - Filtro de veia cava, 941
 - Fístulas, 353
 - Flutter* atrial, 21, 22
 - Foliculite eosinofílica, 135
 - Fosfatase alcalina, 307
 - Função, 44-45, 46
 - diastólica do ventrículo esquerdo, 46
 - sistólica do ventrículo esquerdo, 44-45, 46
 - ventricular direita, 46
 - Fungos, 526-529, 763-764
 - e sistema nervoso central, 763-764
 - micoses oportunistas, 526, 527-528
 - micoses sistêmicas, 526, 528-529
- G**
- Gama-glutamyltranspeptidase, 307
 - Gamopatia monoclonal de origem indeterminada, 432
 - Gasometria arterial, 551, 931-932
 - Gastreenterologia, 273-354
 - Gestação e lactação e embolia pulmonar, 946
 - Glândula suprarrenal, distúrbios na, 41, 235-241
 - como causa de HA, 41
 - insuficiência, 235-241
 - diagnóstico, 238-240
 - laboratorial, 238-239
 - por imagem, 239-240
 - tratamento, 240
 - crise suprarrenal, 240
 - manutenção, 240
 - orientação ao paciente, 240
 - manifestações dermatológicas, 122-123, 124
 - doença de Addison, 123, 124
 - síndrome de Cushing, 122-123
 - Glicemia de jejum, 878
 - Glomeruloesclerose segmentar e focal, 608-609
 - Glomerulonefrite, 609-610
 - membranoproliferativa, 609-610
 - membranosa idiopática, 609
 - Gonorreia, 469, 470
 - Gota, 1009-1012
 - diagnóstico, 1011
 - líquido sinovial, 1011
 - raio X, 1011
 - sinais e sintomas, 1009-1011
 - artrite gotosa aguda, 1010
 - comprometimento renal, 1010-1011
 - gota tofácea crônica, 1010
 - hiperuricemia assintomática, 1009-1010
 - período intercrise, 1010
 - tratamento, 1011-1012
 - da crise aguda, 1011
 - dieta, 1012
 - medicamentoso da hiperuricemia, 1011-1012
 - profilaxia das crises, 1011
 - Granulomatose de Wegener, 662
- H**
- H1N1 e influenza, 474-480
 - complicações, 477-478
 - neurológicas, 478
 - pneumonia bacteriana secundária, 478
 - pneumonia viral aguda, 478
 - derivação antigênica, 476
 - epidemias, 475
 - pandemias, 475
 - profilaxia, 479-480
 - salto antigênico, 476
 - transmissão, 476-477
 - tratamento, 478-479
 - oseltamivir, 479
 - peramivir, 479
 - zanamivir, 479
 - variação antigênica, 475-476
 - Helicobacter pylori*, 286-287
 - Helmintos enteroparasitas, 532t
 - Hematócrito, dosagem do, 818
 - Hematoma epidural, 790-792
 - Hemocromatose, 126, 374-378
 - Hemofilias, 396-397
 - Hemograma, 384-385, 392
 - com esfregaço, 384-385
 - Hemorragia, 309, 733, 785-790
 - hematoma subdural agudo, 789-790
 - hematoma subdural crônico, 790
 - por varizes esofágicas ou gástricas, 309
 - subaracnóidea, 733, 785-789
 - subdural, 789-790
 - Hemotórax, 903-906
 - Heparina(s), 938-941
 - antagonistas da vitamina K, 939-940
 - de baixo peso molecular, 938-939
 - fondaparina, 939

- não fracionada, 938
- novos anticoagulantes orais, 940
- trombolíticos, 940-941
- Hepatite(s), 126, 312-316, 481-490
 - alcoólica não cirrótica, 312-316
 - diagnóstico, 314
 - exames de imagem, 314
 - exames laboratoriais, 314
 - histologia, 314
 - tratamento, 315-316
 - corticosteroides, 315-316
 - medidas gerais, 315
 - pentoxifilina, 316
 - transplante hepático, 316
- virais, 481-490
 - A, 483-484
 - agudas, 483
 - convalescença, 483
 - ictérica, 483
 - prodômica, 483
 - B, 484-487
 - C, 487-489
 - D, 489
 - E, 489
- Hepatocarcinoma, 309-310
- Hérnia de hiato, 281
- Herpes, 132t, 467-468
 - simples, 132t, 467-468
 - zóster, 132t
- Hidatidose, 532t
- Hidrocefalia de pressão normal, 704, 723-724
- Hidrotórax hepático, 805
- Hiperaldosteronismo primário, 220-226
 - diagnóstico, 221-225
 - aldosterona plasmática, 221-222
 - atividade da renina plasmática, 222-223
 - cateterismo de veias suprarrenais, 225
 - relação aldosterona plasmática/ atividade da renina plasmática, 223
 - teste de infusão salina intravenosa, 223
 - teste de sobrecarga orla de sódio, 223
 - teste de supressão com captopril, 223-224
 - teste de supressão com fludocortisona, 223
 - tomografia computadorizada de alta resolução de suprarrenais, 224-225
 - etiologia, 220-221
 - fisiopatologia da hipertensão mineralocorticoide, 220-221
 - tratamento, 225-226
 - hiperaldosteronismo remediável com glicocorticoide, 224, 226
 - hiperplasia suprarrenal idiopática, 226
 - hiperplasia suprarrenal unilateral e APA, 226
- Hipercalcemia, 456, 654-655
 - com hipocalciúria, 654-655
 - hiperparatireoidismo severo neonatal, 655
- Hipercalcemia, 580-586, 651-652
 - com acidose metabólica, 651-652
 - acidose tubular renal tipo IV, 651-652
 - diagnóstico, 582-583, 584
 - eletrocardiograma, 582, 583
 - potássio urinário, fração de excreção e gradiente transtubular, 582-583, 584
 - tratamento, 583-585
 - balanço externo, 584-585
 - diálise, 585
 - excreção intestinal, 585
 - excreção renal, 584-585
 - balanço interno, 583-584
 - estabilização miocárdica, 583
- Hiperestrogenismo, 127
- Hipergamaglobulinemia, 308
- Hipernatremia, 565-570
- Hiperparatireoidismo, 198-204, 655
 - doenças genéticas causando síndromes
 - hiperparatireoidismo-like, 200
 - formas hereditárias, 199-200
 - primário, 199
 - secundário, 200
 - severo neonatal, 655
 - terciário, 200
- Hiperpigmentação, 117
- Hiperprolactinemia, 211-219
 - etiologia, 212-214
 - causas farmacológicas, 212, 213
 - causas fisiológicas, 212
 - causas patológicas, 212-214
 - macroprolactinemia, 215
 - prolactina nas doenças sistêmicas, 217
 - prolactinomas, 217
 - tratamento, 217-218
 - agonistas de dopamina, 218
 - hipofisectomia e radioterapia, 218
 - macroadenomas, 218
 - microadenomas, 218
- Hipersensibilidade visceral, 326
- Hipertensão, 38-43, 592, 689-691, 883-891, 947
 - arterial sistêmica, 38-43, 592
 - complicações, 41-42
 - cardiopatia hipertensiva, 41
 - cardiopatia isquêmica, 41
 - doença cerebrovascular, 41
 - doença renal crônica, 41-42
 - retinopatia, 42
 - patogênese, 39-41
 - HAS primária, 40-41
 - HAS secundária, 41
 - intracraniana idiopática, 689-691
 - pulmonar, 883-891, 947
 - tromboembólica crônica, 947
 - renovascular (como causa de HAS), 41
- Hipertireoidismo, 121, 122, 169-174

- adenomas hipofisários secretores de TSH, 170-171
- bócio nodular tóxico, 170
- doença de Graves, 170, 171
- manifestações cutâneas, 121, 122
 - acropaquia tireóidea, 122q
 - alopecia difusa não cicatricial, 122q
 - dermopatia tireóidea, 122q
 - flush* facial e eritema palmar, 122q
 - hiperpigmentação, 122q
 - pele aveludada e macia, 122q
 - prurido, 122q
 - unhas de Plummer, 122q
- tireoidite subaguda, 170
- tireotoxicose não hipertireóidea, 170q
- tratamento, 172-174
 - betabloqueadores, 172
 - cirúrgico, 173
 - drogas antitireoidianas, 172
 - iodo radioativo, 172-173
- Hipertricrose lanuginosa adquirida, 147t
- Hiperuricemia assintomática, 1009-1010
- Hipocalcemia, 655
 - autossômica dominante, 655
- Hipocalemia, 571-579, 648, 646-651
 - abordagem da, 576
 - prevenção, 576
 - rota da administração, 576
 - seleção da solução, 576
 - taxa de administração, 576
 - com acidose metabólica, 648, 649-651
 - acidose tubular renal distal (tipo I), 648, 649-650
 - acidose tubular renal proximal (tipo II), 650-651
 - acidose tubular renal tipo III, 651
 - com alcalose metabólica, 646-649
 - síndrome de Bartter, 647-649
 - síndrome de Gitelman, 649
 - síndrome de Liddle, 646-647, 648
 - patogênese, 572-574
 - hipopotassemia por perda extrarrenal, 574
 - hipopotassemia por perda renal, 573-574
 - hipopotassemia por translocação, 573
 - mecanismos de homeostase do K, 572-573
 - sinais e sintomas, 574-575
 - alterações no ECG, 575
 - endócrinos, 575
 - musculares, 575
 - renais, 575
- Hipofosfatemia, 652-654
 - com hipercalcúria, 652-653
 - doença de Dent ou nefrolitíase recessiva ligada ao X, 652-653
 - sem hipercalcúria, 653-654
 - raquitismo dependente de vitamina D tipo I, 653-654
 - raquitismo dependente de vitamina D tipo II, 654
 - raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, 653
 - raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, 653
 - raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, 653
- Hipogonadismo, 127-128
- Hipolipemiantes, 35
- Hipomagnesemia, 655-656
 - familiar com hipercalcúria e nefrocalcinose, 656
 - isolada dominante, 655-656
 - isolada recessiva, 656
- Hiponatremia, 308, 456, 555-563
 - etiologia e diagnóstico, 558-560
 - manifestações clínicas, 559-560
 - pseudo-hiponatremia com osmolaridade sérica elevada, 558
 - pseudo-hiponatremia com osmolaridade sérica normal, 558-559
 - tratamento, 560-563
 - hiponatremia euvolêmica, 561
 - hiponatremia hipervolêmica, 561
 - hiponatremia hipovolêmica, 561
- Hipoparatireoidismo, 206-210
 - etiologia, 206-208
 - produção insuficiente de PTH, 206-208
 - autoimune, 207
 - distúrbios genéticos, 208
 - distúrbios na secreção do PTH, 208
 - doenças infiltrativas, 207
 - iatrogênico, 206-207
 - idiopático, 207
 - resistência à ação do PTH, 208
 - hipomagnesemia, 208
 - pseudo-hipoparatireoidismo, 208
 - sinais e sintomas, 208-209
 - cardiovasculares, 208q
 - dentários, 208q
 - neurológicos, 208q
 - neurosmusculares, 208q
 - oculares, 208q
 - pele e fâneros, 208q
 - respiratórios, 208q
 - sinal de Chvostek, 209
 - sinal de Trousseau, 209
- Hipotireoidismo, 121-122, 175-178
 - central, 176q
 - manifestações cutâneas, 121-122
 - baixa temperatura, 122q
 - cabelo seco e quebradiço, 122q
 - cor alaranjada de carotenemia, 122q
 - crescimento lento de cabelos e unhas, 122q
 - mixedema, 122q
 - pele pastosa, seca e com rugas finas, 122q
 - primário, 176q
 - síndrome de resistência do hormônio tireoidiano, 176q
- Hirsutismo, 123q
- Histoplasmose, 133, 134
- HIV, 491-497, 765-767

complicações em órgãos-alvo, 496-497
 doenças oportunistas, 496
 profilaxia das infecções, 496-497
 diagnóstico, 493-495
 Aids, 493, 495
 HIV, 493, 494
 notificação dos casos, 493
 e infecções no SNC, 765-767
 encéfalo, 765-766
 demência associada ao HIV, 765-766
 leucoencefalopatia multifocal progressiva, 766
 toxoplasmose cerebral, 766
 medula espinal, 767
 infecções oportunistas, 767
 mielopatia vacuolar, 767
 meninges, 766-767
 meningite asséptica, 766
 meningites fúngicas e tuberculosa, 766-767
 Hormônio adrenocorticotrófico, produção ectópica de, 456

I

Ictiose adquirida, 148t, 149f
 Impedanciometria intraluminal, 283
 Imunossupressores, 856-857
 Infarto, 35, 798-799
 prevenção de e redução da mortalidade, 35
 antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), 35
 antiagregantes plaquetários, 35
 bloqueadores β -adrenérgicos, 35
 hipolipemiantes, 35
 inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), 35
 vertebrobasilar, 798-799
 Infecção urinária, 613-620
 diagnóstico, 617-618
 clínico, 617
 exames de imagem, 617-618
 laboratorial, 617, 618
 patogênese, 614-615
 fatores do hospedeiro, 614-615
 virulência, 614
 sinais e sintomas, 615-617
 infecção urinária complicada, 616-617
 associada a cateter, 616-617
 bacteriúria na gravidez, 617
 cálculo urinário, 616
 uropatia obstrutiva e nefropatia do refluxo, 617
 infecção urinária não complicada, 615-616
 cistite, 615-616
 pielonefrite, 616
 prostatite, 616
 síndrome uretral, 616
 uretrite, 616

tratamento, 618-620
 bacteriúria assintomática, 620
 duração do tratamento, 618
 gestantes, 618
 idosos, 619
 prevenção, 619-620
 tipo do antimicrobiano, 618
 via de administração, 618
 Infecções bacterianas e fúngicas, 121
 como manifestação de endocrinopatias, 121
 Infecções do sistema nervoso central. *Ver* Sistema nervoso central, infecções
 Infectologia, 465-534
 Inflamação intestinal, 326
 Influenza. *Ver* H1N1 e influenza
 Inibidor da tirosina quinase, 461
 Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), 35
 Insuficiência aórtica, 65-66
 causas, 65
 doenças primárias da raiz aórtica, 65
 doenças valvulares primárias, 65
 diagnóstico, 65-66
 cateterismo cardíaco, 66
 ecocardiograma, 66
 eletrocardiograma, 66
 raio X de tórax, 66
 ressonância magnética, 66
 Insuficiência cardíaca, 44-53, 805
 avaliação da função cardíaca, 44-45, 46
 diastólica do ventrículo esquerdo, 46
 sistólica do ventrículo esquerdo, 44-45, 46
 ventricular direita, 46
 congestiva, 805
 diagnóstico, 49-51
 ecocardiograma, 51
 eletrocardiograma, 51
 exame físico, 49-50
 raio X de tórax, 50-51
 diastólica, 48-49
 patogênese, 45
 mecanismos adaptativos a curto prazo, 45
 remodelamento cardíaco crônico, 45-48
 ajustes neuro-humorais, 47-48
 transição para insuficiência cardíaca, 46-47
 sinais e sintomas, 49
 dispneia, 49
 limitação da capacidade funcional, 49
 ortopneia, 49
 Insuficiência mitral, 67-69
 diagnóstico, 68
 cateterismo cardíaco, 68
 ecocardiograma, 68
 eletrocardiograma, 68
 raio X de tórax, 68
 Insuficiência renal, 116-118, 622-633

- aguda, 622-633
 - diagnóstico, 625-630
 - avaliação laboratorial: urina, 628-629, 630
 - etiológico, 627-628
 - exames de imagem, 629-630
 - exames laboratoriais específicos, 630
 - fisiopatológico, 626-627
 - funcional, 626
 - sindrômico, 625-626
 - manifestações cutâneas, 116-118. *Ver também* Doenças renais, manifestações cutâneas
 - Insuficiência suprarrenal, 235-241
 - Isquemia, 35-36, 77, 340-345
 - aguda, 77
 - crítica, 77
 - mesentérica, 340-345
 - miocárdica, redução dos sintomas e da, 35-36
 - antagonistas dos canais de cálcio, 35
 - bloqueadores β -adrenérgicos, 35
 - nitratos, 36
- J**
- Junção neuromuscular, doenças da, 743-745
 - miastenia grave, 743-744
 - síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 744-745
- L**
- Leucemia linfoide aguda, 435-437, 438
 - diagnóstico, 436-437
 - citogenética, 437
 - citoquímica, 436
 - diferencial, 437
 - imunofenotipagem, 436
 - morfologia, 436, 437
 - Leucemia linfocítica crônica, 437-440
 - Leucemia mieloide aguda, 420-425
 - Leucemia mieloide crônica, 425-427
 - Leucoencefalopatia multifocal progressiva, 766
 - Leucoplasia oral pilosa, 132t
 - Limitação da capacidade funcional, 49
 - Linfangite carcinomatosa, 862
 - Linfogranuloma venéreo, 469
 - Linfoma, 136, 192-193, 196, 441-445
 - de Hodgkin, 441-444
 - diagnóstico, 442
 - celularidade mista, 442
 - com predominância linfocitária nodular, 442
 - depleção linfocítica, 442
 - esclerose nodular, 442
 - predominância linfocítica, 442
 - não Hodgkin, 444-445
 - primário de tireoide, 192-193, 196
 - Líquido cerebrospinal, 749, 751
 - Líquido pleural, análise do, 804-805
 - Litíase renal, 616, 634-644
 - diagnóstico, 639- 641
 - avaliação do paciente, 639-640
 - diagnóstico metabólico, 640, 641
 - diferencial, 639
 - etiologia, 636-640
 - anormalidades do pH urinário, 637-638
 - inibidores da cristalização, 637
 - outros novos fatores, 638
 - promotores de cristalização, 636-637
 - sinais e sintomas, 638-639
 - tratamento, 640-643
 - crise aguda, 640
 - litíase urinária recorrente, 641-643
 - Lúpus eritematoso sistêmico, 138-144, 1015-1019
 - manifestações dermatológicas, 138-144, 1016
 - alopecia, 142
 - fenômeno de Raynaud, 143
 - LE cutâneo crônico, 141-142
 - lesões cutâneas agudas, 141
 - lesões cutâneas subagudas, 141
 - livedo reticular, 143
 - lúpus pérmio, 142
 - lúpus túmido, 142
 - vasculite, 142-143
 - sinais e sintomas, 1016-1017
 - cardiovasculares, 1017
 - hematológicos, 1016
 - mucocutâneos, 1016
 - musculoesqueléticos, 1016
 - neuropsiquiátricos, 1017
 - pleuropulmonares, 1016
 - renais, 1017
 - situações especiais, 1017
 - induzido por drogas, 1017
 - na gestação, 1017
 - neonatal, 1017
 - no idoso, 1017
- M**
- Macroglobulinemia de Waldenström, 430-432
 - Malária, 532t, 767
 - Marcadores, 26, 61q
 - de dano miocárdico, 26,
 - de lesão tecidual miocárdica, 61q
 - Medula espinal e HIV, 767
 - infecções oportunistas, 767
 - mielopatia vacuolar, 767
 - Medula óssea, exames, 385, 392
 - Melanoma, 109-114
 - Meningite(s), 751-756, 766-767
 - asséptica pelo HIV, 766

- fúngicas e tuberculosa, 766-767
 - infecciosas agudas, 751-756
 - Metabolismo mineral ósseo (MMO), alteração do, 592-593
 - Metilprednisolona, 664
 - Método de van de Kramer, 297
 - Metotrexato, 666
 - Miastenia grave, 743-744
 - Micobacteriose, 133
 - Micofenolato mofetil, 666
 - Micoses, 526, 527-529, 863
 - oportunistas, 526, 527-528
 - pulmonares, 863
 - sistêmicas, 526, 528-529
 - Microalbuminúria e proteinúria, 589-590
 - medida da microalbuminúria, 590
 - medida da proteinúria ou macroalbuminúria, 590
 - pesquisa de microalbuminúria, 589-590
 - Mielites, 756-757
 - Mieloma múltiplo, 428-430
 - Mielopatia vacuolar, 767
 - Miocardiopatias, 54-62
 - dilatada, 54-57
 - causas secundárias, 55
 - inflamatórias, 55q
 - metabólicas, 55q
 - tóxicas, 55q
 - diagnóstico, 56
 - biópsia endomiocárdica, 56q
 - cateterismo cardíaco, 56q
 - ecocardiograma, 56q
 - eletrocardiograma, 56q
 - exame de tórax e vasos periféricos, 56
 - raio X de tórax, 56q
 - hipertrófica, 57-58, 59
 - cateterismo, 59q
 - ecocardiograma, 59q
 - eletrocardiograma, 59q
 - exame do tórax e dos vasos periféricos, 58
 - raio X de tórax, 59q
 - miocardite, 61
 - diagnóstico, 61
 - biópsia endomiocárdica, 61q
 - ecocardiograma, 61q
 - eletrocardiograma, 61q
 - marcadores de lesão tecidual miocárdica, 61q
 - raio X de tórax, 61q
 - restritiva, 58-61
 - causas secundárias, 59
 - fibróticas, 59
 - infiltrativas, 59
 - diagnóstico, 60
 - biópsia endomiocárdica, 60q
 - cateterismo cardíaco, 60q
 - ecocardiograma, 60q
 - eletrocardiograma, 60q
 - exame do tórax e dos vasos periféricos, 60
 - raio X de tórax, 60q
 - ressonância magnética nuclear, 60q
 - tomografia computadorizada, 60q
 - Molusco contagioso, 132t
 - Motilidade gastrintestinal, 326
 - Movimento, distúrbios do, 714-725
 - discinesia tardia, 724-725
 - doença de Parkinson, 716-718
 - doença de Wilson, 721-723
 - hidrocefalia com pressão normal, 723-724
 - parkinsonismo atípico, 719
 - atrofia de múltiplos sistemas, 719
 - degeneração corticobasal, 719
 - demência com corpos de Lewy, 719
 - paralisia supranuclear progressiva, 719
 - parkinsonismo secundário, 718
 - tratamento, 720
 - cirúrgico, 720
 - farmacológico, 720
 - não farmacológico, 720
 - tremor essencial, 720-721
 - Mucormicose, 765
 - Mucosa oral, alterações da, 117-118
 - Mutações ativadoras do gene do receptor sensor do cálcio, 208
- N**
- Nefrologia, 539-679
 - Nefropatia, 596-602, 610, 617
 - do refluxo, 617
 - isquêmica, 596-602
 - tratamento, 599-601
 - revascularização, 600
 - terapias experimentais, 601
 - tratamento clínico, 601
 - por IgA com síndrome nefrótica, 610
 - Neoplasias epiteliais, 136
 - Neoplasias linfoides, 434-440
 - leucemia linfocítica crônica, 437-440
 - leucemia linfoide aguda, 435-437, 438
 - diagnóstico, 436-437
 - citogenética, 437
 - citoquímica, 436
 - diferencial, 437
 - imunofenotipagem, 436
 - morfologia, 436, 437
 - Neoplasias mieloides, 419-427
 - leucemia mieloide aguda, 420-425
 - leucemia mieloide crônica, 425-427
 - Neuralgia do trigêmeo, 692
 - Neurite vestibular, 798
 - Neurocisticercose, 767-769
 - Neurologia, 683-800, 782-782
 - emergências, 782-792

Neuropatia(s), 741-743

diabética, 741-742

nutricional, 742

por vasculites, 742-743

Neurossífilis, 761-763

Neutropenia, 371-373

com febre na quimioterapia, 373

Neve urêmica, 118

Nicotina, terapia de reposição da, 923

Nitratos, 36

O

Obstrução intestinal aguda, 334-338

diagnóstico, 336-337

raio X, 336

tomografia computadorizada, 336-337

tratamento, 337-338

cirúrgico, 337

clínico, 337

obstruções intestinais funcionais, 337-338

Ortopneia, 49

Oseltamivir, 479

Osteoartrite, 1020-1026

coxofemoral, 1023

da coluna vertebral, 1024

da coluna cervical e lombar, 1024

de joelhos, 1023

de mãos, 1023

menos frequentes, 1023-1024

de articulações temporomandibulares, 1023

de ombros, 1023

dos pés, 1024

Osteoporose, 1028-1036

papel do estrógeno, 1032

papel do PTH, 1032

patogênese, 1029-1031

determinantes do pico de massa óssea, 1031

remodelamento ósseo, 1029-1031

fase quiescente ou de reversão, 1030

formação, 1030-1031

marcadores biológicos do, 1032-1033

reabsorção, 1029-1030

Óxido nítrico inalatório, 916

Oxigênio, 27

Oxigenação, 817, 917

avaliação da, 817

por membrana extracorpórea, 917

Oxigenoterapia, 821, 855-856

P

Palidez, 117

Palma em tripa, 148t, 149f

Pancitopenia, 308

Pâncreas, 291-298, 449-454

câncer, 449-454

cabeça do pâncreas, 450-451

corpo e cauda do pâncreas, 451

tratamento, 451-453

curativo, 451-452

paliativo, 452

pancreatite aguda, 291-295

complicações, 294

abscessos, 294

infecção, 294

pseudocisto, 294

diagnóstico, 293-294

imagem, 294

laboratorial, 293-294

pancreatite crônica, 295-298

diagnóstico, 296-297

colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, 297

método de van de Kramer, 297

radiografia, 297

Sudam, 297

teste da secretina, 297

tomografia computadorizada, 297

ultrassonografia, 297-298

Papilomavírus, 132t, 470-471

Paquidermoperiostose, 148t

Paralisia de Bell, 776-779

Paralisia supranuclear progressiva, 719

Parasitoses, 498-503, 767-769

do SNC, 767-769

amebíase, 767

doença de Chagas, 767

malária, 767

neurocisticercose, 767-769

Parkinson, doença de, 716-718

Parkinsonismo atípico, 719

Parkinsonismo secundário, 718

Pele, 95-100, 95-114, 123q

anatomia e fisiologia, 95-100

derme, 97-100

folículo piloso, 99

glândula sudorípara apócrina, 98

glândula sudorípara écrina, 98

papilar, 98

perianexial, 98

reticular, 98

unhas, 99-100

epiderme, 95-97

epitélios de revestimento, 95-97

hipoderme, 100

câncer de, 101-114

oleosa, 123q

Pênfigo paraneoplásico, 148t

Pentoxifilina, 316

Peramivir, 479

- Perda de peso (como medida terapêutica), 34
 Peritonite bacteriana espontânea, 309
 Pesquisa de α -1-antitripsina, 818-820
 pHmetria, 283
 Pielonefrite, 616
 Pioderma gangrenoso, 148t
 Piodermite, 131
 Pitíriase rotunda, 148t
 Plasmócitos, distúrbios dos, 428-433
 gamopatia monoclonal de origem indeterminada, 432
 macroglobulinemia de Waldenström, 430-432
 mieloma múltiplo, 428-430
 Platinas, 461
 Pleura, biópsia de, 805
 Pneumoconioses, 863, 872-874
 Pneumologia, 803-948
 Pneumonia, 478, 823-826
 bacteriana secundária, 478
 viral aguda, 478
 Pneumonites, 863-865, 892-895
 intersticiais idiopáticas, 864-865
 por hipersensibilidade, 863-864, 892-895
 Pneumopatias induzidas por fármacos, 865
 Pneumotórax, 903-906
 Poliangéite microscópica, 662
 Polimialgia reumática, 1037-1042
 Polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica, 740, 741
 Polissonografia, 834-837
 Porfíria(s), 126, 127, 135, 407-414
 classificação, 409, 410
 porfirias agudas, 409
 porfirias cutâneas, 409
 cutânea tarda, 135
 diagnóstico, 410, 411, 412
 ácido delta-aminolevulínico, 411
 porfobilinogênio, 411
 regulação da síntese do heme, 407, 409
 Prostaciclina inalatória, 916
 Prostatite, 616
 Proteinúria, 591-592
 Próteses valvulares cardíacas, 69
 biológicas, 69
 mecânicas, 69
 Provas de coagulação, 389, 391-392
 Prurido, 117, 148t
 Prurigo associado ao HIV, 134, 135
 Pseudoartrite reumatoide, 1013
 Pseudoartrose, 1013
 Pseudodemência, 706
 Pseudogota, 1012, 1013
 Psicoeducação, 968
 Psiquiatria, 953-969
 Psoríase, 135
 Pulmão, 455-462
 câncer, 455-462
 patogênese, 457-459, 460, 461
 adenocarcinoma, 458, 460
 carcinoma de grandes células, 459, 461
 carcinoma de pequenas células, 459, 460
 carcinoma escamoso, 458, 459
 sinais e sintomas, 455-456
 hipercalcemia, 456
 hiponatremia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético, 456
 produção ectópica de hormônio adrenocorticotrófico, 456
 síndromes paraneoplásicas neurológicas, 456
 tratamento, 459-461
 alcaloides da vinca, 461
 antimetabólitos, 461
 inibidor da tirosina quinase, 461
 platinas, 461
 taxanos, 461
 Punção, 195, 688-689, 711
 aspirativa por agulha fina, 195
 lombar, 688-689, 711
 Púrpura trombocitopênica, 392-394
 idiopática, 392-393
 trombótica, 393-394
- Q**
- Quimioterapia, 268
- R**
- Radioterapia, 263
 Raio X, 26, 33, 50-51, 56q, 60q, 61q, 67, 89, 283, 319-320, 321, 336, 352, 817, 818, 850, 851-852, 932
 de abdome, 319-320, 352
 de tórax, 26, 33, 50-51, 56q, 60q, 61q, 67, 89, 283, 817, 818, 850, 851-852, 932
 de trânsito intestinal, 321
 Raloxifeno, 1035-1036
 Raquitismo, 653-654
 dependente de vitamina D tipo I, 653-654
 dependente de vitamina D tipo II, 654
 hipofosfatêmico autossômico dominante, 653
 hipofosfatêmico autossômico recessivo, 653
 hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, 653
 hipofosfatêmico ligado ao X, 653
 Rastreamento toxicológico, 711
 Reabilitação pulmonar, 821, 856
 Regurgitação, 69
 pulmonar, 69
 tricúspide, 69
 Remoção extracorpórea por CO₂, 917
 Remodelamento cardíaco crônico, 45-48
 Reposição volêmica, 511

Ressonância magnética, 60q, 89

nuclear, 60q

Retinopatia, 42

Reumatologia, 973-1053

Revascularização, 36

Rituximabe, 665

S

Sarcoidose, 865-866

Sarcoma de Kaposi, 136

SCACSST, 27

SCASSST, 28

Secreção inapropriada de hormônio antidiurético, 456

Sepse, 504-516

choque séptico, 505-506

choque séptico refratário, 506

patogênese, 506-508

desregulação da coagulação, 508

efeitos sistêmicos, 507-508

imunossupressão no curso da seps, 508

polimorfismos genéticos, 508

resposta imune e inflamatória, 506-507

prognóstico, 513-515

coagulopatia, 515

disfunção gastrointestinal, 514

disfunção pulmonar, 513

disfunção renal, 514

falência cardíaca, 513

sistema nervoso central, 514-515

resultados a longo prazo, 515

seps grave, 505

tratamento, 509-513

antibioticoterapia, 510

controle glicêmico, 513

corticosteroides, 511-512

drogas vasopressoras, 511

profilaxia da úlcera de estresse, 513

profilaxia de trombose venosa profunda, 513, 514

reposição volêmica, 511

ressuscitação inicial, 510

sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular, 512

terapia com bicarbonato, 513

terapia de substituição renal, 513

terapia inotrópica, 510

transfusão sanguínea, 511-512

ventilação mecânica, 512

Sialografia, 1052

Sialometria, 1052

Sífilis, 131, 133, 465-467

Sinal, 148t, 150f, 209

de Chvostek, 209

de Leser-Trélat, 148t, 150f

de Trousseau, 209

Síncope, 64

Síndrome carcinoide, 265-269

tratamento, 269

análogos da somatostatina, 268

antagonistas periféricos do receptor da serotonina, 268

bloqueadores dos receptores H1 e H2 da histamina, 268

cirurgia, 268

embolização percutânea do suprimento arterial

hepático, 268

quimioterapia, 268

Síndrome coronariana aguda, 24-28

diagnóstico, 26-27

cineangiocoronariografia, 27

ecocardiograma basal, 27

eletrocardiograma, 26

exame físico, 26

marcadores de dano miocárdico, 26, 27

raio X de tórax, 26

testes funcionais, 27

tratamento, 27-28

anti-isquêmico, 27

antirremodelamento, 28

antitrombótico, 28

estatinas, 28

oxigênio, 27

SCACSST, 27

SCASSST, 28

Síndrome da larva migrans, 532t

cutânea, 532t

visceral, 532t

Síndrome da secreção inapropriada do hormônio

antidiurético, 248-254

etiologia, 251-252

administração hormonal, 251

doenças do SNC, 251

doenças pulmonares, 251

drogas, 251

grandes cirurgias, 251

idiopático, 252

infecção pelo HIV, 251

SIADH hereditária, 251-252

tumores, 251

patogênese, 249-251

“escape” do efeito do ADH, 251

excreção de solutos, 250-251

tratamento, 252-253

da hiponatremia, 253

medidas utilizadas em casos de SIADH, 253

Síndrome de Barakat, 208

Síndrome de Bartter, 647-649

Síndrome de Bell, 776-779

Síndrome de Churg-Strauss, 662, 663

Síndrome de Cushing, 122-123, 228-233

diagnóstico, 231-232

avaliação de imagem, 232

avaliação laboratorial, 231

- cateterismo de seio petroso, 232
- dosagem de cortisol à meia-noite, 231
- teste com 1 mg de dexametasona *overnight*, 231
- teste com altas doses de dexametasona, 231
- teste com baixas doses de dexametasona, 231
- teste de DDAVP, 231-232
- etiologia e epidemiologia, 229-230
 - ACTH-dependente, 229-230
 - ACTH-independente, 230
- manifestações dermatológicas, 122-123
 - acantose nigricante, 123q
 - acne, pele oleosa e hirsutismo, 123q
 - aumento de infecções, 123q
 - estrias violáceas, 123q
 - obesidade central e afinamento nas extremidades, 123q
 - pele fina com fácil contusão, 123q
- Síndrome de DiGeorge, 208
- Síndrome de Gitelman, 649
- Síndrome de Guillain-Barré, 738-740
- Síndrome de Howel-Ewans-Clark, 148t
- Síndrome de Kearns-Sayre, 208
- Síndrome de Kenny-Caffey, 208
- Síndrome de Liddle, 646-647, 648
- Síndrome de Sjögren, 1049-1053
 - diagnóstico, 1051-1052
 - biópsia salivar, 1052
 - cintilografia, 1052
 - sialografia, 1052
 - sialometria, 1052
 - sorologia, 1052
 - teste de rosa bengala, 1052
 - teste de Schirmer, 1052
 - patogênese, 1049-1050
 - anormalidades do sistema imune, 1050
 - anticorpos contra receptores muscarínicos, 1050
 - fatores exógenos, 1050
 - imunidade inata, 1049-1050
 - sistema nervoso autônomo, 1050
 - tratamento, 1052-1053
 - para a xerofthalmia, 1052-1053
 - para a xerostomia, 1053
 - para envolvimento extraglandular, 1053
 - para quadros graves, 1053
 - para sintomas gerais, 1053
- Síndrome de Sweet, 148t, 150f
- Síndrome do desconforto respiratório agudo, 907-918
 - tratamento, 913-917
 - farmacológico, 916-917
 - corticoides, 916
 - óxido nítrico inalatório, 916
 - prostaciclina inalatória, 916
 - surfactante, 916-917
 - medidas de suporte, 913-914
 - outras terapias, 917
 - oxigenação por membrana extracorpórea, 917
 - remoção extracorpórea por CO₂, 917
 - terapias experimentais, 917
 - ventilação mecânica, 914-916
 - fração inspirada de oxigênio, 914
 - manobras de recrutamento, 915
 - modo ventilatório, 914
 - posição prona, 915-916
 - pressão positiva ao final da expiração, 914-915
 - ventilação de alta frequência, 916
 - ventilação parcial líquida, 916
 - volumes correntes e pressões nas vias aéreas, 914
- Síndrome do intestino irritável, 325-329
 - fisiopatologia, 325-327
 - alteração na microflora intestinal, 327
 - disfunção psicológica, 327
 - estado pós-infecção, 326
 - genética, 327
 - hipersensibilidade visceral, 326
 - inflamação intestinal, 326
 - motilidade gastrointestinal, 326
 - sensibilidade alimentar, 327
 - supercrescimento bacteriano, 327
 - sinais e sintomas, 327-328
 - intestinais, 327
 - manifestações extradigestivas, 327--328
 - não intestinais, 327
 - tratamento, 328-329
 - intervenções comportamentais, 329
 - relação médico-paciente, 328-329
 - terapias farmacológicas, 329
 - terapias não farmacológicas, 329
- Síndrome hemolítico-urêmica, 393-394
- Síndrome hepatopulmonar, 309
- Síndrome hepatorrenal, 309
- Síndrome miastênica de Lambert-Eaton, 744-745
- Síndrome nefrótica primária em adultos, 603-612
 - patogênese, 605-606
 - formação do edema, 606
 - tratamento, 608-611
 - acompanhamento após o, 611
 - critérios para interrupção do, 610
 - monitoração do, 610-611
 - para alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas, 609
 - para glomeruloesclerose segmentar e focal, 608-609
 - para glomerulonefrite membranoproliferativa, 609-610
 - para glomerulonefrite membranosa idiopática, 609
 - para nefropatia por IgA com síndrome nefrótica, 610
 - para recidiva da, 610
- Síndrome uretral, 616
- Síndromes mielodisplásicas, 415-418
- Síndromes paraneoplásicas, alterações dermatológicas, 145-151
 - acantose nigricante, 147t, 149f
 - acroceratose paraneoplásica, 147t
 - baqueteamento digital, 147t

- dermatomiosite, 147t
 - eritema anular centrífugo, 147t
 - eritema necrolítico migratório, 147t
 - eritrodermia, 147t
 - erythema gyratum repens*, 147t, 149f
 - hipertricose lanuginosa adquirida, 147t
 - ictiose adquirida, 148t, 149f
 - palma em tripa, 148t, 149f
 - paquidermoperiostose, 148t
 - pênfigo paraneoplásico, 148t
 - pioderma gangrenoso, 148t
 - pitíriase rotunda, 148t
 - prurido, 148t
 - sinal de Leser-Trélat, 148t, 150f
 - síndrome de Howel-Ewans-Clark, 148t
 - síndrome de Sweet, 148t, 150f
 - tromboflebite migratória superficial, 148t, 150f
 - Síndromes paraneoplásicas neurológicas, 456
 - Sistema nervoso central, 514-515, 748-769
 - infecções, 748-769
 - abscesso cerebral bacteriano, 759-761
 - causadas por HIV, 765-767
 - encéfalo, 765-766
 - medula espinal, 767
 - meninges, 766-767
 - diagnóstico, 749, 751, 752
 - exames de imagem, 751
 - líquido cerebrospinal, 749, 751
 - encefalites e mielites, 756-757
 - fungos e sistema nervoso central, 763-764
 - meningites infecciosas agudas, 751-756
 - neurossífilis, 761-763
 - por parasitas, 767-769
 - amebíase, 767
 - doença de Chagas, 767
 - malária, 767
 - neurocisticercose, 767-769
 - tuberculose do sistema nervoso central, 757-759
 - Sudam, 297
 - Sulfametoxazol/trimetropim, 666
 - Suor, teste do, 877, 878
 - Suplementação de oxigênio, 881
 - Suporte nutricional, 881
 - Surfactante, 916-917
- T**
- Tabagismo, 35, 820, 920-925
 - tratamento, 922-925
 - abordagem cognitivo-comportamental, 922
 - fatores dificultadores, 924-925
 - ganho de peso corporal, 925
 - perda da motivação, 924
 - perda do seguimento, 924
 - síndrome de abstinência, 924-925
 - transtornos de personalidade e doenças psiquiátricas, 925
 - medicamentoso, 923-924
 - antidepressivos tricíclicos e clonidina, 924
 - bupropiona, 923-924
 - terapia de reposição da nicotina, 923
 - terapias combinadas, 924
 - vareniclina, 924
 - promoção da motivação para a cessação, 922-923
 - Talassemias, 361-362
 - Taquiarritmias, 20-21, 22
 - com QRS estreito, 20, 22
 - dependentes do nó AV, 20-21, 22
 - independentes do nó AV, 21, 22
 - com QRS largo, 21, 22
 - Taquicardia, 20-21, 22
 - atrial, 21, 22
 - supraventricular por reentrada nodal atrioventricular, 20, 22
 - supraventricular por reentrada atrioventricular, 20-21, 22
 - ventricular, 21, 22
 - Taxanos, 461
 - Tempo, 308, 389, 391
 - de protrombina, 308, 389, 391
 - de sangramento, 391
 - de tromboplastina parcial ativada, 391
 - Terapia cognitivo-comportamental, 954-955, 968
 - Teste(s), 27, 223, 239, 297, 391-392, 487, 848-850, 877, 878, 1052
 - da hipoglicemia insulínica, 239
 - da secretina, 297
 - de infusão salina intravenosa, 223
 - de intolerância à glicose oral, 878
 - de mistura, 391-392
 - de reação em cadeia da polimerase, 487
 - de rosa bengala, 1052
 - de Schirmer, 1052
 - de sobrecarga orla de sódio, 223
 - do ACTH curto/teste de cortrosina aquosa, 239
 - do suor, 877, 878
 - de função pulmonar, 848-850
 - funcionais, 27
 - Tireoide, problemas na, 121-122, 169-197
 - câncer, 188-197
 - hipertireoidismo, 121, 122, 169-174
 - hipotireoidismo, 121-122, 175-178
 - nódulos, 188-197
 - carcinoma folicular, 190
 - carcinoma indiferenciado ou anaplásico, 190-191
 - carcinoma medular, 191-192, 193
 - carcinoma papilífero, 189-190
 - diagnóstico, 194-195
 - calcitonina, 195
 - cintilografia com radioiodo ou tecnécio, 195
 - dosagem dos níveis de TSH, 194
 - punção aspirativa por agulha fina, 195

- ultrassonografia, 194
 - linfoma primário, 192-193
 - metástases para a, 193
 - tratamento, 195-196
 - câncer papilífero e folicular, 196
 - carcinoma indiferenciado ou anaplásico, 196
 - carcinoma medular, 196
 - linfoma, 196
 - nódulos benignos, 195
 - nódulos autônomos, 195
 - tireoidites, 179-187
 - Tireoidite, 170, 179-187
 - aguda, 179-181
 - de Hashimoto, 184-186
 - de Quervain, 181-182, 183
 - de Riedel, 186-187
 - silenciosa, 182-184
 - subaguda, 170
 - Tireoidopatias, 121, 122
 - manifestações cutâneas, 121, 122
 - Tomografia computadorizada, 34, 60q, 224-225, 297, 336-337, 352, 818, 878
 - com escore de cálcio, 34
 - de abdome, 352
 - de alta resolução de suprarrenais, 224-225
 - dos seios da face, 878
 - Toxoplasmose cerebral, 766
 - Transfusão sanguínea, 511-512
 - Transplante, 316, 857, 882
 - hepático, 316
 - pulmonar, 857, 882
 - Transtorno, 961-969
 - bipolar, 961-965
 - do pânico, 966-969
 - tratamento, 968-969
 - fármacos, 968, 969
 - psicoeducação, 968
 - terapia cognitivo-comportamental, 968
 - Traumatismo craniencefálico, 782-785
 - Tremor essencial, 720-721
 - Tricomoniase, 472
 - Triptanos, 685
 - Trombocitopenia, 380-386
 - diagnóstico, 382-385
 - exame da medula óssea, 385
 - exame físico, 384
 - hemograma com esfregaço, 384-385
 - história médica geral, 382-384
 - patogênese, 381-382
 - aumento da destruição de plaquetas, 381, 382
 - dilucional, 382
 - diminuição da produção de plaquetas, 381, 382
 - distribucional, 382
 - Trombofilias, 946-947
 - Tromboflebite migratória superficial, 148t, 150f
 - Trombose, 399-406, 513, 514, 945-946
 - arterial e venosa, 399-406
 - venosa profunda, 513, 514, 945-946
 - da panturrilha, 946
 - de membros superiores, 945-946
 - Tuberculose, 519-525, 757-759, 806-807, 866, 867
 - diagnóstico, 522-524
 - bacteriológico, 523
 - clínico, 522
 - histopatológico, 524
 - imunológico, 523-524
 - laboratorial, 523
 - radiológico, 523
 - do sistema nervoso central, 757-759
 - patogênese, 520-522
 - tuberculose primária, 520-521
 - disseminação hematogênica, 521
 - miliar, 521
 - progressiva, 521
 - tuberculose secundária, 521-522
 - extrapulmonar, 521-522
 - Tubulopatias, 645-657
 - distúrbios no transporte de cálcio, 654-655
 - hipercalcemia, 654-655
 - hipocalcemia, 655
 - distúrbios no transporte de fósforo, 652-654
 - hipofosfatemia com hipercalcúria, 652-653
 - hipofosfatemia sem hipercalcúria, 653-654
 - raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, 653
 - distúrbios no transporte de magnésio, 655-656
 - distúrbios no transporte de sódio e de potássio, 646-652
 - hipercalemia com acidose metabólica, 651-652
 - hipocalemia com acidose metabólica, 648, 649-651
 - hipocalemia com alcalose metabólica, 646-649
- ## U
- Úlcera(s), 286-290, 465-469, 513
 - de estresse, profilaxia da, 513
 - genitais, 465-469
 - cancroide, 468
 - donovanose, 468-469
 - herpes simples vírus, 467-468
 - linfogranuloma venéreo, 469
 - sífilis, 465-467
 - pépticas, 286-290
 - Ultrassonografia, 78, 194, 297-298, 352, 878
 - do abdome superior, 878
 - Doppler, 78
 - Unhas, 99-100, 118, 124q
 - Uretrites, 469-471, 616
 - clamídia, 469-470
 - gonorreia, 469, 470
 - infecção pelo papilomavírus humano, 470-471
 - Uropatia obstrutiva, 617

V

Vaginose bacteriana, 471-472

Valvulopatias, 63-70

- estenose aórtica, 63-65
- estenose mitral, 66-67
- estenose pulmonar, 69
- estenose tricúspide, 69
- insuficiência aórtica, 65-66
- insuficiência mitral, 67-69
- próteses valvulares cardíacas, 69
 - biológicas, 69
 - mecânicas, 69
- regurgitação pulmonar, 69
- regurgitação tricúspide, 69

Vasculites pulmonares, 866-867

Vasculites sistêmicas de pequenos vasos, 658-667

- classificação, 659-660
 - pauci-ímmunes* associadas a ANCA, 660
 - granulomatose de Wegener, 662
 - poliangeíte microscópica, 662
 - síndrome de Churg-Strauss, 662, 663
 - vasculite de vasos grandes e médios, 659-660
- fisiopatologia, 660-663
 - comprometimento renal em casos associados a ANCA, 662-663, 664
 - padrões de ANCA, 661

Ventilação mecânica, 912, 914-916

- fração inspirada de oxigênio, 914
- manobras de recrutamento, 915
- modo ventilatório, 914
- posição prona, 915-916
- pressão positiva ao final da expiração, 914-915
- ventilação de alta frequência, 916
- ventilação parcial líquida, 916
- volumes correntes e pressões nas vias aéreas, 914

Vesícula e árvore biliar, 299-305

- colangite aguda, 304-305
- colecisite aguda, 301-302
- coledocolitíase, 302-304

Vertigem, 793-800

- causas psiquiátricas, 799
- por fármacos ototóxicos, 799
- por hipotensão ortostática, 799-800
- por horas ou minutos, 797-798
 - doença de Ménière, 797-798
- por segundos, 794-797
 - vertigem posicional paroxística benigna, 794-796
- por um dia ou mais, 798-799
 - infarto vertebrobasilar, 798-799
 - neurite vestibular, 798

Vitiligo, 124q

Vulvovaginites, 471-472

- fúngica, 472
- tricomoniase, 472
- vaginose bacteriana, 471-472
- vulvovaginite fúngica, 472

X

Xantomas eruptivos, 121

Xeroftalmia, 1052-1053

Xerose cutânea, 116-117

Xerostomia, 1053

Z

Zanamivir, 479

Zoonoses, 530-534

- angiostrongilíase abdominal, 531, 532-533, 534
- angiostrongilíase cerebral, 531, 533, 534